Der Einfluss des Dimethylaminoäthanols auf die hypnotische Wirkung von Amobarbital

vorgelegt von
Friedrich Osthoff
München

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0004

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof.Dr.J.KUGLER)
der Psychiatrischen Klinik (Direktor: Prof.Dr.H.HIPPIUS)
und der Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter:
Prof.Dr.A.DOENICKE) der Chirurgischen Poliklinik
(Direktor: Prof.Dr.F.HOLLE) der Universität München

Der Einfluß des Dimethylaminoäthanols auf die hypnotische Wirkung von Amobarbital

Elektrophysiologische Untersuchungen (EEG,EOG,EKG,Atmung)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Osthoff
aus München

München 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Prof.Dr.J.Kugler
Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.Holle
Dekan: Prof.Dr.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.März 1977

Meinem Vater,
meiner verstorbenen Mutter
und meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Prof.Dr.J.Kugler danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Geräte, die er mir freundlicherweise zur Durchführung der Versuche zur Verfügung stellte.
Ganz besonderer Dank gebührt Frau M.Laub für ihre Anregungen und Hilfe bei der Überwindung einiger Schwierigkeiten.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methode	
1.	Versuchspersonen	8
2.	Versuchsanordnung	8
III.	Beobachtungen	
1.	EEG	
a)	Vigilanz	15
b)	Schlaftiefen	2o
c)	prozentualer Anteil der Schlaftiefen an der Gesamtableitungszeit	2o
d)	Index der mittleren Schlaftiefe	28
e)	Graphoelemente	28
2.	EOG	
a)	rasche Augenbewegungen (RAB)	42
b)	langsame Augenbewegungen (LAB)	43
3.	Puls	44
4.	Atmung	44
5.	Signifikanzberechnung	45
IV.	Diskussion	65
V.	Zusammenfassung	67
VI.	Literaturverzeichnis	69

Teil I: Einleitung

1. Problem

Schlafmittel, insbesondere Barbiturate, spielen heute nicht nur eine Rolle bei der Beseitigung von Schlafstörungen, sondern auch bei einer großen Zahl von Narkosen und Vergiftungen.
Es liegt daher nahe, Substanzen zu suchen, die einen antagonistischen Effekt gegenüber Barbituraten besitzen oder wenigstens deren Wirkung abkürzen. Das wäre ein großer Vorteil bei der Steuerung von Narkosen, bei Vergiftungen und bei der weiteren Suche nach leistungsverbessernden Psychoanalytika oder Nootropika.
J. Kugler, A. Doenicke und E. Hartel (8) stellten in einer Versuchsreihe fest, daß Centrophenoxin (Helfergin ^{R}) in Plasdone gelöst, zu einer Abnahme und Verkürzung der Nachschlafstadien und einer geringen Verkürzung der eigentlichen Narkosestadien bei Thiopentalnarkosen führt. Außerdem verkürzt es die Periode der apnoischen Atmung auf nahezu die Hälfte. Dies rechtfertigt u.a. den Einsatz des Centrophenoxin bei Barbituratintoxikationen.
Dimethylaminoäthanol (im folgenden DMAE genannt) ist neben Chlorphenoxyessigsäure einer der beiden chemischen Bestandteile des Centrophenoxin.

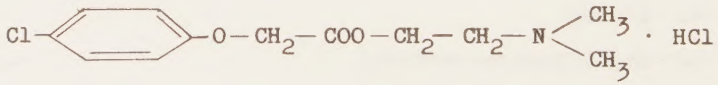


Abb.: 1 p-Chlorphenoxyessigsäure-Dimethyläthanol (HCl)
= Centrophenoxin (Helfergin^{R})

Es ergibt sich daher die Frage, ob dessen Effekt ausschließlich einem der beiden Bestandteile zuzuordnen ist oder auf deren Kombination beruht.

2. Gegenwärtige Kenntnisse über DMAE

a) Pharmakologie

DMAE gehört zur Gruppe der Psychoanaleptika (12). Es ist eine Vorstufe des Azetylcholins. Durch Methylierung entsteht Cholin und daraus mit aktivierter Essigsäure bei Anwesenheit von Cholinazetylase Azetylcholin. Methyldonator ist das Methionin, das über aktiviertes Adenosylmethionin bei ATP-Verbrauch reversibel in Homocystein übergeht (s. Abb.: 2).

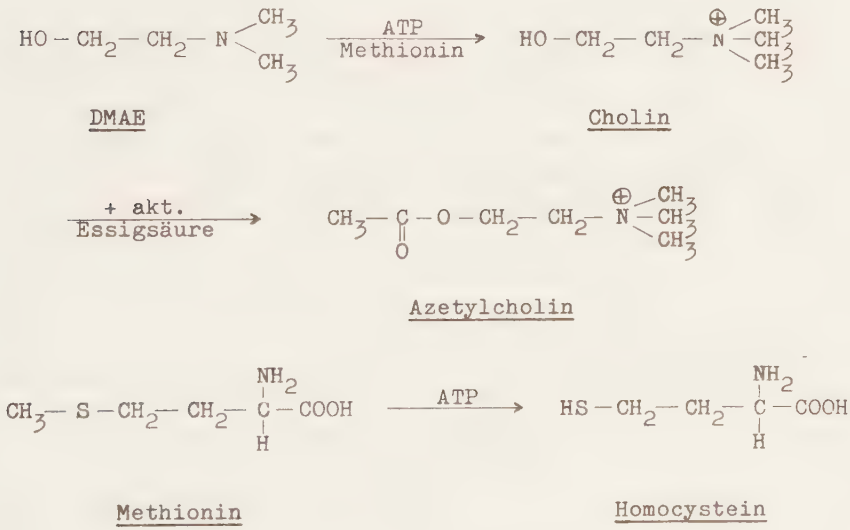


Abb.: 2 Synthese von Azetylcholin aus DMAE und dem Methyldonator Methionin

Azetylcholin ist der Impulsüberträger in den Ganglien beider vegetativer Systeme, an den parasympathischen Nervenendigungen und an den motorischen Endplatten.

DMAE hat gegenüber dem Cholin den Vorteil, daß es die Blut-Liquor-Schranke passieren kann (9,12). Die quartäre Ammoniumbase Cholin kann nicht in das ZNS eindringen. Daraus erklärt sich die unterschiedliche Wirkung von Cholin und DMAE (31).
10-50 mg DMAE pro Tag, per os verabreicht, rufen nach 7-10 Tagen einen geringen stimulierenden Effekt auf das ZNS beim Menschen hervor. Dosen über 25 mg pro Tag können verstärkten Muskeltonus, besonders der Nackenmuskulatur, des Masseters und des Quadriceps bedingen, während Dosen von 10 mg pro Tag noch keine anregende Wirkung auf das ZNS ausüben.
Die Antriebssteigerung des DMAE beruht vielleicht darauf, daß es im Gehirn in Azetylcholin umgewandelt wird. Amerikanische Autoren berichten, daß die elektrische Aktivität des Gehirns bei Mensch und Tier zunimmt und bedingte Abwehrreaktionen gehemmt werden (40). Methionin, ATP und Vitamin B_{12} stellten sich als Präcursorsubstanzen heraus; eine Kombination dieser Stoffe zeigte einen stärkeren Effekt als DMAE alleine (4,9,17,32).

b) Tierexperimentelle Untersuchungen

1957 berichteten erstmals Pfeiffer et.al. über den stimulierenden Effekt des DMAE bei Ratten und Mäusen (30). Königsmark et al. bestätigten 1958, Himwich 1959 und Brown und Gangloff 1959 diese Reaktion bei Katzen und Kaninchen (7).
1960 stellte Goldstein Versuche an Kaninchen an. Bei einer Dosis von 5-10 mg/kg DMAE i.v. konnte er nach einer Latenzzeit von einer halben Stunde eine ausgeprägte Steigerung der Hirnpotentiale nachweisen. Im Verhalten zeigten die Tiere eine Überregbarkeit besonders auf Licht- und Lärmsignale (7).

c) Klinische Beobachtungen

1958 berichtete Nina Toll (40) , daß DMAE bei schizoiden und schizophrenen Patienten, die auf eine andere Therapie nicht ansprachen, mit Erfolg angewandt wurde. Es zeigten sich eine erhöhte Wachheit, Spontaneität, Leistungsfähigkeit und vermehrtes Konzentrationsvermögen.
Lemere und Lasater erhielten gute Resultate mit DMAE bei Depressionen und Erschöpfungszuständen (30).
Bei vegetativen Störungen wie vegetativen Dysregulationen, allgemeinem Erschöpfungssyndrom, psychotopem Versagen bewirkt DMAE einen Ausgleich (15). Der Azetylcholinspiegel wird nicht generell erhöht; denn bei Asthma und Angina pectoris zeigte sich keine vermehrte Anfallsbereitschaft.

DMAE stellte sich als ein mildes Neurotropicum mit Stimulierung subcorticaler und vegetativ-hormonaler Mechanismen heraus (9). Zeichen insuffizienter cerebraler Nutrition wie Leistungsminderung, Nachlassen des Gedächtnisses, Affekt- und Stimmungsänderungen, organische Schlafstörungen bei Zerebralsklerotikern verschwanden.
Besonders erfolgreich war die Therapie mit DMAE bei verhaltensgestörten Kindern. Sie wirkten nach einer Behandlungsdauer von einer Woche in der überwiegenden Mehrzahl frischer, lebendiger und arbeiteten besser mit. Die Lösung feinmotorischer Aufgaben erfolgte schneller (29,33).

d) Verträglichkeit

DMAE wurde in therapeutischen Dosen (50-100 mg i.m. oder i.v. oder 135-270 mg DMAE-Bitartrat pro Tag über Monate per os) im allgemeinen gut vertragen. Eine Kontraindikation stellt lediglich die Epilepsie vom Grand-mal-Typ dar (15,27).

3. Wirkung von Amobarbital (5-Äthyl-5-isoamylbarbitursäure)

Das erste Barbiturat, das Diäthylbarbiturat (Veronal), stellte E. Fischer dar. Seine hypnotische Wirkung wurde 1903 von v. Mering geprüft. Inzwischen sind etwa 60 verschiedene Barbiturate synthetisiert worden, die therapeutisch angewandt werden. Für die hypnotische Wirkung sind die lipophilen Seitenketten am C_5-Atom ausschlaggebend. Beide H-Atome müssen substituiert sein, ein Rest muß als offene Kette vorliegen. Beide Substituenten sollen 4 bis 8 Kohlenstoff-Atome besitzen (24). Amobarbital erfüllt diese Forderungen und hat folgende Struktur:

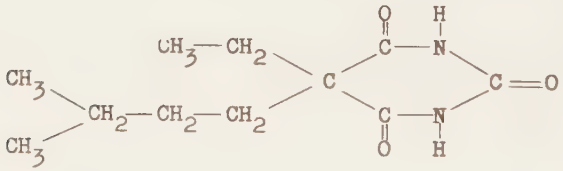


Abb.: 3 Amobarbital

Die Barbiturate haben einen dämpfenden Effekt auf den Kortex, den Thalamus und Hypothalamus, die Formatio reticularis und das limbische System (24).
Die wirksamen Barbiturate werden vom Magen-Darm-Kanal in einer halben bis zwei Stunden resorbiert und in den Fettdepots angereichert. Von dort erfolgt die allmähliche Abgabe an das Blut. Amobarbital wird relativ rasch in 5-Athyl-5(3-Hydroxyisoamyl)-Barbitursäure umgewandelt (nur ein Tag Amobarbital im Harn nachweisbar) und erscheint in einem hohen Prozentsatz (69-76%) als solches im Harn (etwa 3 Tage lang).
Aus den Untersuchungen von Karl Irrgang geht hervor, daß die Wirkung der Metaboliten auf 2/3 bis 1/2 reduziert ist.

Daraus darf geschlossen werden, daß dem unveränderten Amobarbital nur eine kurze stärkere Initialwirkung zukommt, die länger andauernde Mittel- und Endphase von den Metaboliten bestimmt wird. Die Toxizität des Amobarbital ist also relativ gering (11).

4. Aufgabenstellung

Wie oben schon erwähnt, ist DMAE ein chemischer Bestandteil von Centrophenoxin (Helfergin R).
Wenn DMAE das wirksame Radikal darstellt, so müßte ähnlich wie mit Centrophenoxin die sedierende Wirkung von Barbituraten beeinflußt werden können (8).
Tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen zeigten jedoch, daß die Amobarbitalwirkung durch DMAE nur verzögert, jedoch nicht vermindert war. Französische Autoren sind der Meinung, daß beim Centrophenoxin der Säureanteil für die Wirkung verantwortlich sei und nicht das DMAE (38).
Demgegenüber berichten amerikanische Autoren (C. Pfeiffer, E.H. Jenney, W. Gallagher, 30), daß bei curarisierten nicht narkotisierten Katzen DMAE einen antagonistischen Effekt zu Pentobarbital bewirkt: Die Aktivität niedriger, schneller Wellen nahm zu und die Schwelle, bei der eine reticuläre Reizung diese Art der corticalen Aktivität hervorruft, wurde gesenkt.
Königsmark und Killam (31) bewiesen, daß die Potentiale in der Formatio reticularis bei Applikation von DMAE zunahmen und die durch Barbiturate ausgelöste Depression dieser Region beseitigt wurde.
Aufgabe dieser Arbeit war es, an Hand elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden (EEG, EOG, EKG und Atmung) den Einfluß von DMAE auf die sedierende Wirkung von Amobarbital zu prüfen: Ist es möglich, die Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels durch Barbiturate mit DMAE schneller zu normalisieren und an Hand von elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden zu objektivieren? Falls diese

Frage bejaht werden könnte, wäre es sinnvoll, weitere Vergleiche mit Chlorphenoxyessigsäure und Centrophenoxin unter ähnlichen Bedingungen anzustellen.

Teil II: Methode

1. Versuchspersonen (Tab.: 1)

16 gesunde, nach keinen besonderen Gesichtspunkten ausgewählte Personen, 6 weibliche und 10 männliche, zwischen 20 und 28 Jahren, unterzogen sich zweimal einer Testkombination. Der Abstand zwischen den beiden Versuchen betrug mindestens eine Woche. Alle Teilnehmer hatten wenigstens 8 Stunden in der vorausgegangenen Nacht geschlafen und ein ihnen gewohntes Frühstück eingenommen. Die Versuche fanden am gleichen Ort und zur gleichen Zeit statt, nämlich zwischen 12 und 14 Uhr, um den Einfluß besonderer, mit der Tageszeit zusammenhängender Faktoren (wie z.B. postcenaler Schläfrigkeit) bei allen Personen möglichst gleich zu halten.

2. Versuchsanordnung (Tab.: 2)

Die Versuchsanordnung bestand aus drei Teilen:

a) Einüben von Psychotests und anschließende Feststellung neurologischer Elementarbefunde (34a).

b) Einnahme von 0,2 g Amobarbital (Stadadorm) per os. Nach 30 Minuten intravenöse Injektion von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung ohne Wirkstoff oder mit 200 mg DMAE. Die Injektionen waren als doppelter Blindversuch angeordnet, d.h. die Ampullen waren nicht beschriftet, sondern die eine Serie war unmarkiert, die andere mit einem roten Punkt versehen. Erst nach Beendigung der Versuche wurde bekannt gegeben, in welcher Serie sich der Wirkstoff DMAE befand. 10 Minuten vor der Injektion wurde mit der Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (RAB,LAB), des Pulses und der Atmung begonnen und 50 Minuten nach der Applikation fortgesetzt, wobei die Probanden nach der 48. Minute geweckt wurden.
Die EEG-Elektroden wurden mit Hilfe einer Elektroden-

Vers P	Alter	Geschl	Name
1	25	m	SA Lo
2	22	m	NO Ge
3	25	m	CE Ro
4	24	m	MU He
5	24	m	HI Fr
6	23	w	RO An
7	20	w	HO Do
8	25	m	LI Ma
9	23	w	WI Ma
10	23	w	MO UI
11	28	m	KI Co
12	23	w	SCH An
13	28	m	KR Fr
14	28	m	OS Fr
15	27	w	SA Ma
16	27	m	OS Be

Tab.: 1 Versuchspersonen

min	
0	Einüben von Psychotests und Feststellung von neurologischen Elementarbefunden (34a)
10	
20	Einnahme von 0,2 g Amobarbital per os Anlegen der Elektroden, Vorbereitung zur Registrierung (Lidschlußeffekt, Bulbusbewegungen, Atmungsausschläge, EEG) und Lagerung
30	
40	Beginn der Registrierung von EEG,LAB und RAB, EKG, Atmung
50	Injektion von Kochsalz ohne bzw. mit DMAE (200mg)
60	
70	
80	
90	
98	Wecken der Versuchsperson
100	Ende der Registrierung und Beginn der Wiederholung der neurologischen Untersuchung und der Psychotests (34a)
110	
120	Ende des Versuches

Tab.: 2 Zeitplan

haube am Kopf in zwei paramedianen Reihen angelegt. Sie waren in gleichen Abständen von einander frontal, praezentral, zentral und okzipital angebracht. Kreisförmige Klebeelektroden wurden zum Erfassen der raschen (RAB) und der langsamen (LAB) Augenbewegungen in beiden temporalen Augenwinkeln befestigt.
Die Herzfrequenz wurde mit der Extremitätenableitung des EKG fortlaufend bestimmt. Aufgezeichnet wurde die erste Ableitung. Um den unteren Teil des Brustkorbes wurde ein elastischer Gurt angelegt, zwischen diesem und dem Brustbein ein Quetschkondensator eingeschoben und damit die Atembewegungen aufgezeichnet. Es wurde darauf geachtet, daß nicht durch zu straffes Anlegen des Gurtes die Atmung eingeschränkt wurde.
Während der Registrierung lag die Versuchsperson in einem halb abgedunkelten Raum auf einer Untersuchungsliege mit einer Nackenrolle unter dem Kopf.
Die Versuchsperson wurde bewußt nicht zum Schlafen aufgefordert, sondern nur dazu, möglichst bequem zu liegen und die Augen zu schließen.
Dann wurde mit der Registrierung begonnen. Aufgezeichnet wurde mit einem Hellige-Neuroscript-Gerät mit 12 Kanälen bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm pro Sekunde. Dabei schreiben die ersten 8 Kanäle das EEG, die folgenden Kanäle RAB, LAB, EKG und Atmung.

Die Registrierung des Lidschlußeffektes bzw. der Bulbusbewegungen wurde überprüft, indem die Probanden aufgefordert wurden, die Augen kurzzeitig zu öffnen und zu schließen, bzw. mit geschlossenen Augen nach oben rechts und unten links zu blicken.
Nach der 48. Minute wurde die Versuchsperson durch die Aufforderung, die Augen zu öffnen, geweckt und bis zum Ablauf der 50. Minute weiter registriert.
Die 32 Elektroenzephalogramme der 16 Personen wurden von einem Arzt ausgewertet, dem nur das Alter der Versuchspersonen bekannt war. Dabei wurde das EEG

visuell in 40-Sekunden-Epochen eingeteilt und die vigilanz in einer von Kugler modifizierten Einteilung nach Loomis bestimmt. (Abb.: 4)
In analoger Weise wurde die Menge der Augenbewegungen (RAB/LAB) pro 40-Sekunden-Epochen geschätzt und mit Indexzahlen ausgedrückt: Die Indexzahl 10 entspricht einem Index von 100%, d.h. während der ganzen gewählten Epoche waren die entsprechenden Bewegungen vorhanden; die Zahl 5 drückt einen Index von 50% aus, d.h. in der Hälfte der Epoche waren Augenbewegungen vorhanden und bei der Zahl 0 fehlten sie völlig. EKG und Atmung wurden pro Minute ausgewertet.
Bei allen diesen Bestimmungen drücken die einzelnen Zahlenwerte die Veränderungen nicht analog dem kontinuierlichen, zeitlichen Ablauf, sondern als Mittelwerte aus den einzelnen 40-Sekunden-Epochen aus. Deshalb haben wir für ihre graphische Darstellung die Treppen- bzw. Einzelstrichform gewählt.
Die Ergebnisse wurden für jede Person einzeln in einer Verlaufskurve, einem sogenannten "Vigilo-Somnogramm" (VSG), sowie für die Gesamtheit der untersuchten Personen in einer Mittelwertskurve graphisch dargestellt, und zwar einmal die Ergebnisse mit DMAE (Wirkstoff) und zum anderen ohne DMAE (mit Placebo). Im folgenden wird die Gruppe mit DMAE "Gruppe DMAE" und die ohne DMAE (mit Placebo) "Gruppe Placebo" genannt.
Bei der Mittelwertskurve wurden die Werte der ersten 40-Sekunden-Epoche aller 16 Versuchspersonen gemittelt, darauf folgte die Mittelung der zweiten 40-Sekunden-Epoche usw. bis zur letzten getrennt nach Ergebnissen der "Gruppe DMAE" bzw. der "Gruppe Placebo".

c) Wiederholung der neurologischen Untersuchung und der Psychotests (34a).
Die Dauer eines Versuches betrug durchschnittlich zwei Stunden (Tab.: 2).

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

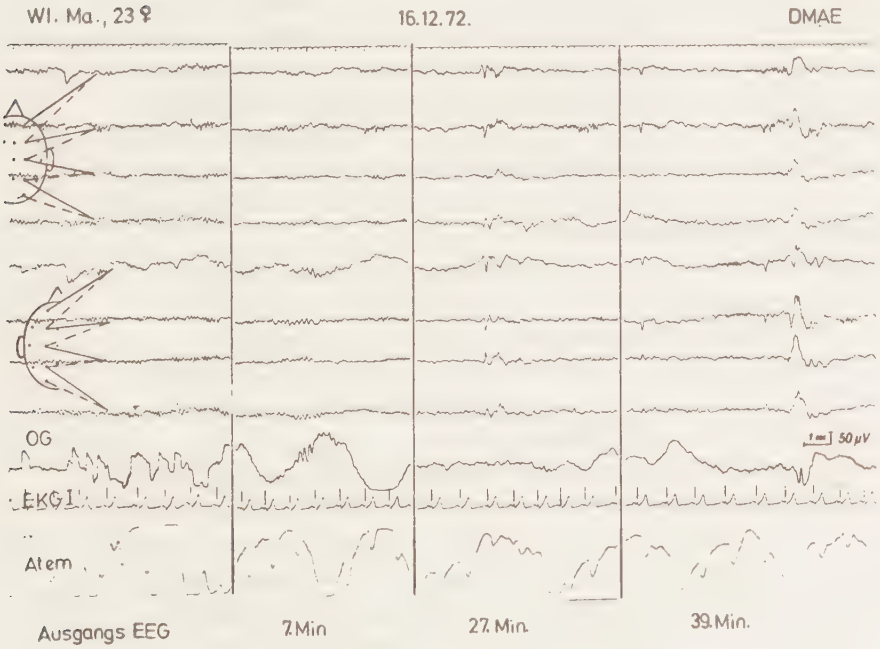
Fachterminologie	Gibbent / Allison	Loomis	Kohr	Chase		Kugler	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen	EEG-Muster: Reaktion	Schneider Homologe	Narkosestadien	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen
W =					Wachheit	A_0	α- occipital Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBR)	W	Wachheit	Normvariante
1	I	A	1	very slight sleep	veringerte Vigilanz	A_1	α-Diffussion	VBR verringert	I	Induktion	α-Abflachung
						A_2	α niedrig, spärlich langsam, ϑ niedrig	VBR paradox			
		B	2a 2b 2c		Schlafrigkeit	B_0	ϑ niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt			Gemisch. rasche und unterlagert langsame Wellen
						B_1	ϑ niedrig, spärlich	niedrige Vertex-W.			
						B_2	langsam, σ spärlich	hohe Vertex-W.			
2	II	C	3	moderately light sleep	Leichter Schlaf	C_0	ϑ hoch, 30% d. Zeit σ	K-Komplexe	L	Leichte Narkose	niedrige, langs. Tätigk., v. nied. rasch. W. überlag
						C_1	ϑ hoch, 50% d. Zeit σ				
						C_2	ϑ hoch, langsam, kontin.				
3	III	D	4	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D_0	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe	M	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
						D_1	δ bis 50% d. Zeit	δ-Aktivitäten			
						D_2	δ bis 80% d. Zeit				
4	IV	E	5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E_0	δ kontinuierlich	keine	T	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
						E_1	δ sehr hoch				
						E_2	δ sehr langsam u. hoch				
						F	periodisch langsame Gruppen/flache Streck.	keine	K (TG)	Komatöses Narkosestad. (Tol. Gr)	period. langs. T. Grupp/fl. Streck
REM	V REM		0	early morning sleep	Rasche Augenbeweg.	B/REM	niedrig, rasch, A_1-B_2 mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.			

NON - REM

Abb.: 4 Einteilung der Schlafstadien nach Loomis, modifiziert von Kugler

Abb. 5:

Normales EEG (WI. Ma., 23 a, v. 16.12.72) mit spontanen Schlafstadien. Im linken Bildteil Ausgangsverhalten mit regelmässiger, spindeliger 1o/sec-Tätigkeit von 2o-4o Mikrovolt. Im Okulogramm (OG) rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit Frequenz von .. (ca. 75). Im Pneumotachogramm (ATEM) tiefe Atemzüge, 12/min., von Pulswellen überlagert. In der 7. Minute Vigilanzschwankungen (EEG-Stadium I; A 2) mit gemischter, niedriger, rascher Tätigkeit und relativ regelmässigen 7/sec-Serien. Im Okulogramm langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Sinusrhythmus annähernd unverändert, Atmung etwas flacher. In der 27. Minute flüchtige, leichte Schlafstadien mit niedriger, relativ langsamer Tätigkeit (EEG-Stadium I; D 1) mit einzelnen Vertexwellen und Sigmaspindeln. Im Okulogramm erloschene, langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Sinusrhythmus mit respiratorischen Frequenzschwankungen. Atmung verlangsamt und flacher. In der 39. Minute leichte Schlafstadien mit relativ niedriger und langsamer Tätigkeit (EEG-Stadien 2; B 2) mit einzelnen Vertexwellen und K-Komplexen und längeren Sigmaspindeln. Im Okulogramm einzelne langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Sinusrhythmus mit langsameren Frequenzen von ... (ca. 6o). Atmung unverändert.



Teil III: Beobachtungen

1. EEG

a) Vigilanz (Vigilo-Somnogramme)

Beim Vergleich verschiedener Einzelverlaufsdarstellungen ergeben sich deutliche Unterschiede: Bei den aus dem EEG ermittelten spontanen Aufmerksamkeitsschwankungen zeigen sich Kurven mit ausgeprägter spontaner Schläfrigkeit (Abb. 6 : Vigilanz bis Stadium D_2=11) und solche mit geringen oder fast fehlenden Vigilanzänderungen (Abb. 7 : Vigilanz anfangs A_0= 0 , dann max. A_1= 1). Diese zuletzt genannte VP zeigte während der Ableitung ständig erhaltene Wachheit. Die größte Schlaftiefe wurde mit Stadium D_2=11 von VP 15 im Versuch "Gruppe DMAE" erreicht (Tab. 3 und 4). Bei den Mittelwertskurven (Abb. 8 und 9) nimmt die Schläfrigkeit der VP langsam zu; sie geht vom Stadium A_0= 0 (aufmerksame Wachheit) aus und erreicht zwischen der 22. und 38. Minute ihren Höhepunkt in der "Gruppe DMAE" und zwischen der 26. und 30. Minute in der "Gruppe Placebo". Danach nehmen die Schlafstadien des EEG wieder langsam ab, bis sich nach Ablauf der 48. Minute mit dem Weckreiz wieder aufmerksame Wachheit einstellt.
Vergleicht man die Vigilanzindices der beiden Mittelwertskurven (Abb. 8 und 9), so stellt man fest, daß

1. der mittlere Grad der Schläfrigkeit in der Kurve "Gruppe Placebo" größer ist als in der "Gruppe DMAE" (3,44 = zwischen B_0 und B_1 gegenüber 2,69 = zwischen A_2 und B_0 bei der "Gruppe DMAE"),
2. die Phase der abnehmenden Schläfrigkeitsneigung bei der "Gruppe Placebo" gegenüber der Kurve "Gruppe DMAE" verzögert ist, d.h. die VP der "Gruppe Placebo" befinden sich durchschnittlich länger in der Phase der Schläfrigkeit und ihre mittleren maximalen Vigilanzindices sind durchschnittlich größer als die der

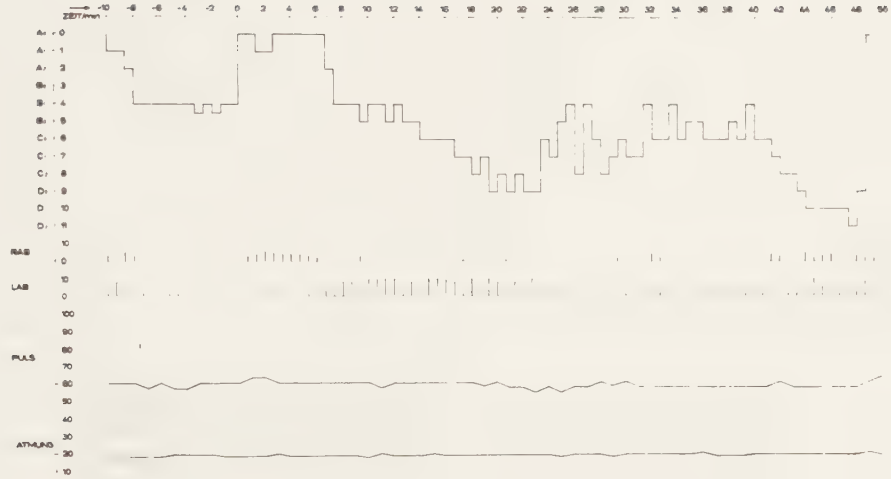


Abb. 6 | Vp. 15 SA. Ma., 27 ♀ 200mg DMAE

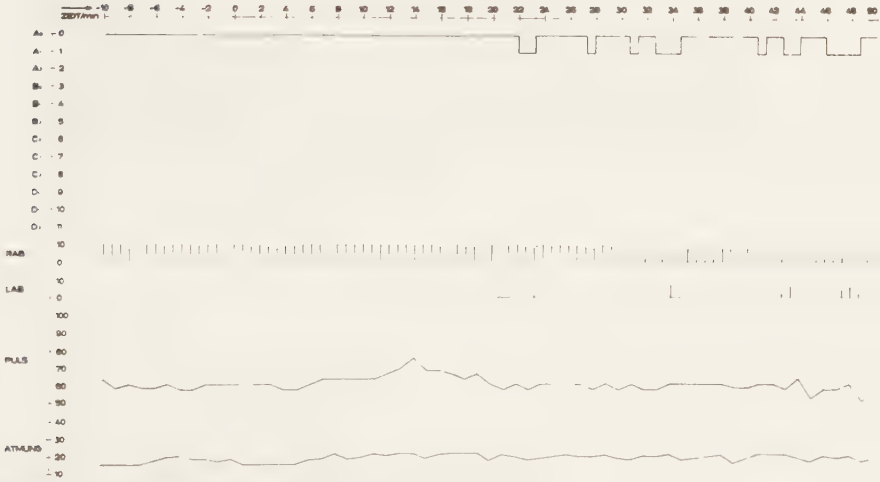


Abb. 7 | VP 2 NO Ge 22 ♂ Placebo

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VP	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2
1					→							
2			→									
3				→								
4			→									
5							→					
6		→										
7				→								
8						→						
9					→							
10							→					
11						→						
12					→							
13		→										
14					→							
15												→
16							→					

Tab.: 3 Maximal erreichte Schlaftiefen mit 200 mg DMAE

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VP	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2
1					→							
2		→										
3										→		
4				→								
5						→						
6		→										
7						→						
8						→						
9							→					
10											→	
11					→							
12					→							
13			→									
14			→									
15										→		
16										→		

Tab.: 4 Maximal erreichte Schlaftiefen mit Placebo

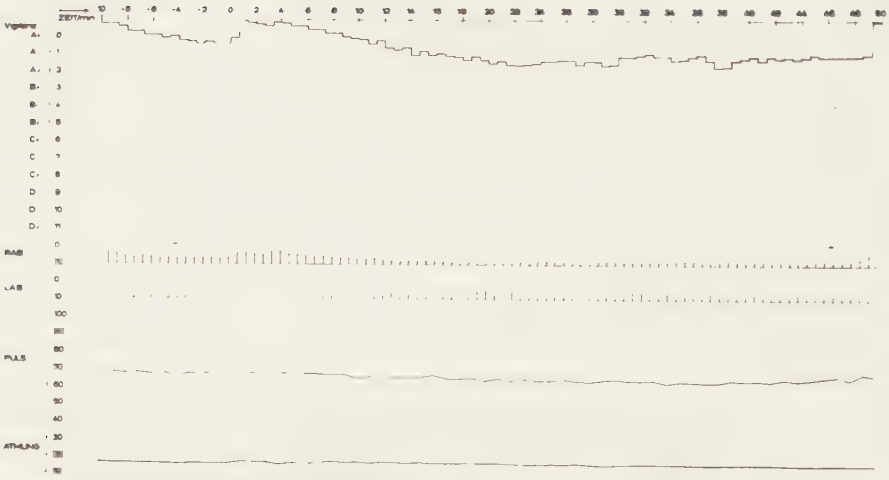


Abb. 8 Mittelwertdarstellung „Gruppe DMAE" (Arnobarbital 200mg p.os + DMAE i.v.)

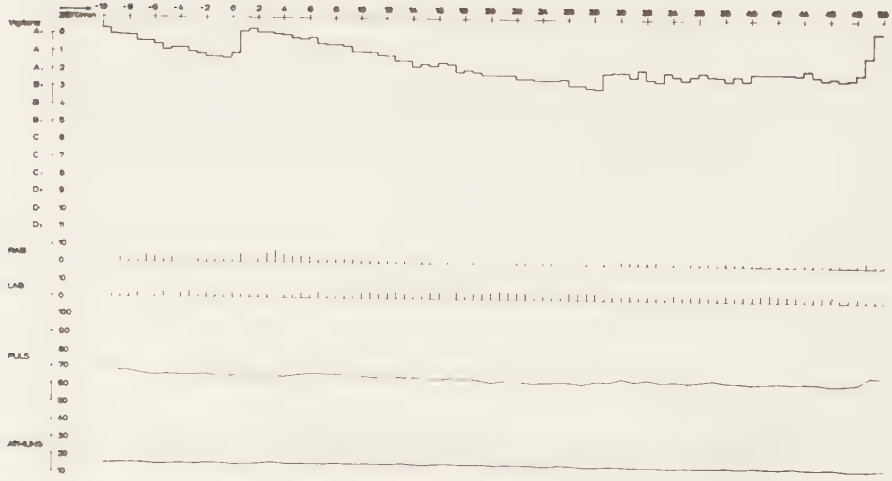


Abb. 9 Mittelwertdarstellung „Gruppe Placebo" (Arnobarbital 200mg p.os)

"Gruppe DMAE" (siehe auch Index der mittleren Schlaftiefen). Deutlicher sichtbar wird dies in den Einzelverlaufskurven der Abb. 13.

b) Maximale Schlaftiefen

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die maximal erreichten Schlaftiefen getrennt nach "Gruppe Placebo" und "Gruppe DMAE". In der "Gruppe Placebo" werden von mehr VP größere Schlaftiefen erreicht als in der "Gruppe DMAE", nämlich von sieben . Vier VP erreichen in beiden Versuchsanordnungen gleiche maximale Schlaftiefen und fünf VP erreichen unter DMAE höhere maximale Schlaftiefen als unter Placebo, d.h. unter Placebo erreichen ca. 44% der VP höhere maximale Schlaftiefen, 25% der VP verhalten sich in beiden Versuchsanordnungen gleich und 31% der VP erreichen höhere maximale Schlaftiefen unter DMAE.

c) Prozentualer Anteil der Schlaftiefen an der Gesamtableitungszeit:

Abbildung 10 zeigt die prozentualen Anteile der verschiedenen Schlafstadien in Abhängigkeit von der Ableitungszeit. Danach befindet sich die "Gruppe DMAE" in 74% der Ableitungszeit im Stadium A (A_o- A_2 = 0 - 2), in 22% der Ableitungszeit im Stadium B (B_o- B_2 = 3 - 5) im Vergleich zur "Gruppe Placebo" mit 68% bzw. 24,5%. Das Stadium C (C_o- C_2 = 6 - 8) nimmt ca. 3% der Ableitungszeit bei der "Gruppe DMAE", aber 6% bei der "Gruppe Placebo" ein. Mit 1,5% bei Stadium D (D_o- D_2 = 9 - 11) liegt die "Gruppe Placebo" ebenfalls über der "Gruppe DMAE", die 1% aufweist. Daraus ist zunächst ersichtlich, daß beide Gruppen sich überwiegend im Stadium A, fast zu gleichen Teilen im Stadium B, die VP der "Gruppe Placebo" sich jedoch deutlich mehr im Schlafstadium C und D aufhalten.
In Prozent der Differenzen ausgedrückt bedeutet dies:

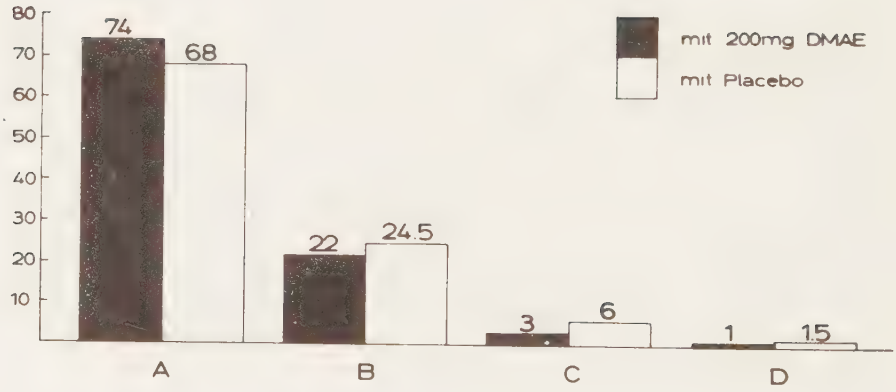


Abb. 10	Schlafstadien in % der Ableitungszeit

VP	Vertex	K - Komplex	Sigma	Rho	Theta
1	12	3	24	8	—
2	—	—	—	—	—
3	9	—	7	—	14
4	2	—	—	—	10
5	37	86	153	151	—
6	—	—	—	—	—
7	—	—	43	1	—
8	24	16	183	78	—
9	1	2	12	5	10
10	158	26	117	63	—
11	12	26	100	10	—
12	3	5	31	15	1
13	—	—	—	—	—
14	17	1	80	11	—
15	77	149	287	17	—
16	9	58	154	—	—
Sa	361	372	1191	359	35

Tab.: 5 Die einzelnen Graphoelemente mit 200 mg DMAE

VP	Vertex	K-Komplex	Sigma	Rho	Theta
1	6	3	20	3	—
2	—	—	—	—	—
3	41	28	44	8	5
4	3	3	3	2	6
5	4	11	32	3	2
6	1	—	—	—	—
7	11	17	73	19	1
8	90	25	192	6	—
9	47	52	85	36	4
10	125	164	195	7	—
11	5	12	55	14	—
12	5	6	13	48	—
13	—	—	1	1	—
14	—	—	—	—	—
15	68	105	294	10	2
16	11	140	213	65	—
Sa	417	566	1220	222	20

Tab.: 6 Die einzelnen Graphoelemente mit Placebo

VP	0 A 0	1 A 1	2 A 2	3 B 0	4 B 1	5 B 2	6 C 0	7 C 1	8 C 2	9 D 0	10 D 1	11 D 2	Summe = 90
1	23	33	22	8	4								
2	63	26	1										
3	69	12	8	1									
4	47	40	3										
5	17	13	10	8	12	27	3						
6	25	65											
7	38	20	22	10									
8	9	9	16	14	32	10							
9	51	18	13	5	3								
10	4	4	38	9	14	19	2						
11	5	16	25	23	16	5							
12	50	15	17	6	2								
13	87	3											
14	32	26	21	6	5								
15	9	5	2		21	10	15	8	[illegible]	6	5	1	
16	9	10	19	14	23	12	3						
Summe	538	315	217	104	142	83	24	8	1	6	5	1	Summe : 1440
%	37.5	22	15	7	9	6	[illegible]	0.5	0.5	0.4	[illegible]	[illegible]	

Tab.: 7 Anzahl der einzelnen Schlafstadien als 40-Sek-Epochen: "Gruppe DMAE" (zu Abb.: 11 + 12)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
VP	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2	Summe = 90
1	47	17	11	12	3								
2	78	12											
3	27	7	5	9	15	5	11	3	6	2			
4	63	10	9	8									
5	56	11	6	8	8	1							
6	49	41											
7	18	29	13	17	11	2							
8	2	8	9	5	60	6							
9	15	25	18	7	15	9	1						
10	1	8	7	2	22	16	16	5	2	8	3		
11	1	33	28	12	16								
12	39	27	13	10	1								
13	62	26	2										
14	58	26	6										
15	1	10	5	4	19	10	9	4	18	10			
16	8	5	7	13	8	23	17	4	4	1			
Summe	525	295	139	107	178	72	54	16	30	21	3		Summe = 1440
%	36,5	20,5	9,5	7,5	12	5	4	1	2	1,5	0,5		

Tab.: 8 Anzahl der einzelnen Schlafstadien als 40-Sek-Epochen: "Gruppe Placebo" (zu Abb.: 11 + 12)

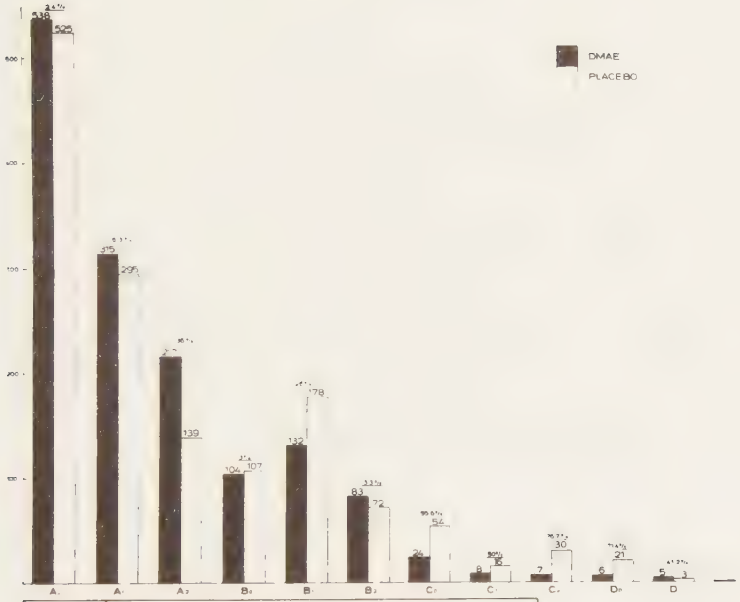


Abb. 11 Verteilung der Schlafstadien (40-Sek-Epochen) aller VP. von insgesamt 1440 zu errechnenden und Angabe des prozentualen Unterschiedes

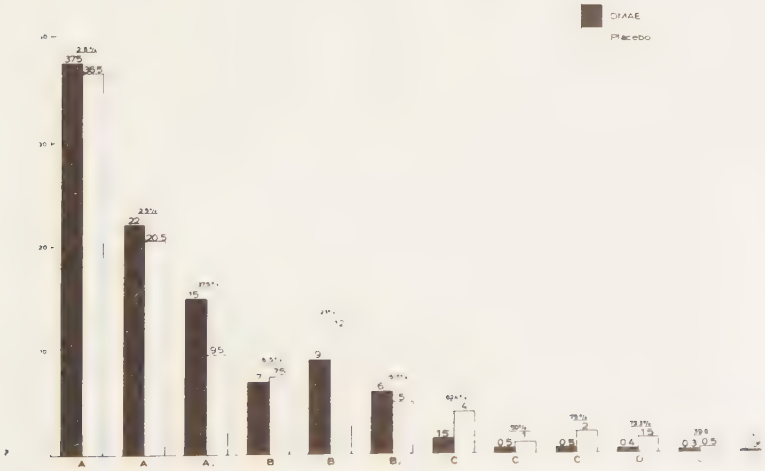


Abb. 12 Prozentualer Anteil der Schlafstadien an der Gesamtablenkungszeit und Angabe des prozentualen Unterschiedes

Abb. 13a VP 10 UL Mo 23 % + DMAE

Abb 13b obengenannte VP + Placebo

Die "Gruppe Placebo" hält sich zu 7,5% weniger im Stadium A auf, zu 10% mehr im Stadium B, zu 50% mehr im Stadium C und zu 33% mehr im Stadium D. Der Grad der Schläfrigkeit ist also höher.
In den Tabellen 7 und 8 und in den dazugehörigen Abbildungen 11 und 12 ist die Verteilung der einzelnen unterteilten Schlafstadien (A_o=0 bis D_2= 11) genauer aufgeschlüsselt (Abb.: 11) und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtableitungszeit dargestellt (Abb. 12). Hieraus ist das deutliche Uberwiegen der "Gruppe Placebo" in den Stadien der stärkeren Schläfrigkeit zu erkennen.

d) Index der mittleren Schlaftiefe:

Der Index der mittleren Schlaftiefe ergibt sich, indem man bei der jeweiligen Gruppe sämtliche mittleren Vigilanzindices von Beginn der Injektion bis zu EEG-Ende (das sind 50 minuten; wegen der Einteilung in 40-Sekunden-Epochen ergeben sich 75 Werte) zusammenzählt und durch 75 teilt. Auch hierin liegt die "Gruppe Placebo" über der "Gruppe DMAE": 2,15 zu 1,8, d.h., die VP der "Gruppe Placebo" verweilen nach dem Index der mittleren Schlaftiefe durchschnittlich in einem etwas höheren vigilanzniveau als die "Gruppe DMAE", was auch schon aus dem Vergleich der mittleren vigilanzkurven hervorging. In Prozent ausgedrückt bedeutet dies: Die "Gruppe Placebo" liegt zu 16% höher im Index der mittleren Schlaftiefe als die "Gruppe DMAE" (die Differenz 0,35 = 16% von 2,15).

e) Graphoelemente

Die verschiedenen Wellenformen werden bestimmten Vigilanzstadien zugeordnet (18 und Abb. 4). Zunächst wurden die Graphoelemente der beiden Gruppen ausgezählt (Tab. 5 und 6) und in Abb. 14 graphisch dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß in der "Gruppe Placebo" die Vertex-Wellen,

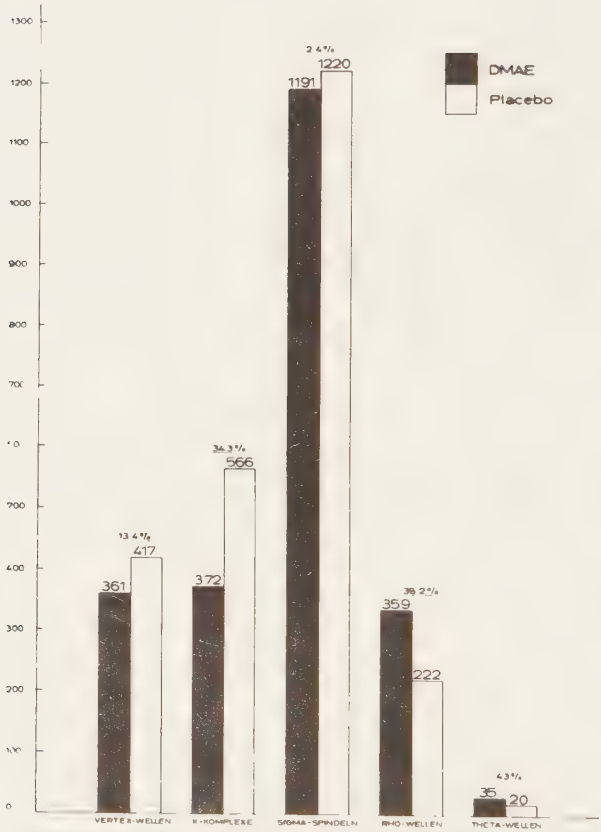


Abb. 14 Anzahl der Graphoelemente aller VP + Angabe des prozentualen Unterschiedes

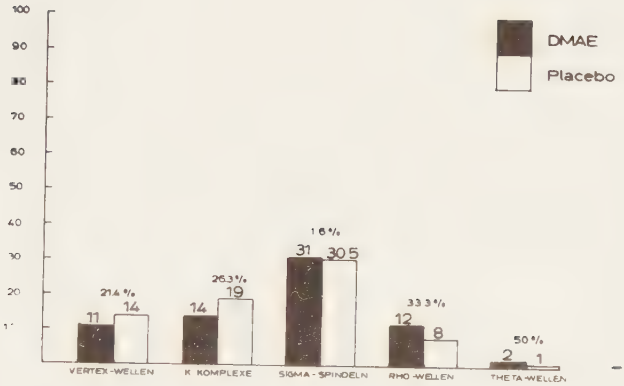


Abb. 15	Die Graphoelemente in % der Ableitungszeit+ Angabe des prozentualen Unterschiedes

K-Komplexe und Sigma-Spindeln höhere Werte erreichen als in der "Gruppe DMAE"; die Rho-Wellen und Theta-Wellen sind jedoch spärlicher. In Prozent ausgedrückt: Die Vertex-Wellen sind um 13,4%, die K-Komplexe um 34,3% und die Sigma-Spindeln um 2,4% häufiger, jedoch die Rho-Wellen um 38,2% und die Theta-Wellen um 43% seltener. Abb. 15 zeigt die einzelnen Graphoelemente in ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtableitungszeit. Danach hat die "Gruppe DMAE" um 27% weniger vertex-Wellen, um 16,3% weniger K-Komplexe als die "Gruppe Placebo", jedoch um 1,66% mehr Sigma-Spindeln, um 33,3% mehr Rho-Wellen und um 50% mehr Theta-Wellen.
In den Tab. 9 bis 13 und den Abb. 16 bis 20 wurden die Graphoelemente genauer in ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Vigilanzstadien (A_o,A_1,A_2,B_o,B_1,B_2 usw. bis D_2) aufgeschlüsselt und der prozentuale Unterschied in den Abb. 16 bis 20 angegeben.

aa) Die Vertex-Wellen (V) treten hauptsächlich in den Stadien B_1 und B_2 (Abb. 4) auf. In B_1 überwiegt die "Gruppe Placebo" und in B_2 die "Gruppe DMAE". Eine Aussage hinsichtlich einer vermehrten Schlafneigung einer Gruppe ist daraus nicht möglich.

bb) Die K-Komplexe (K) treten hauptsächlich in den Stadien C_o - D_1 (Abb. 4) auf. In unserer Versuchsanordnung finden sich die Maxima der K-Komplexe in B_1 bis C_o und dann um die Hälfte weniger in C_o - D_1. Bis auf Stadium B_2 überwiegt in allen diesen Stadien die "Gruppe Placebo" deutlich, was für eine höhere Schlafneigung dieser Gruppe spricht. Eine Signifikanz läßt sich jedoch nicht feststellen.

cc) Die Sigma-Spindeln (σ) kommen vor allem in den Stadien B_1 bis C_o vor (Abb. 4). In unseren Versuchen liegt das Maximum im Stadium B_1, relativ hohes Vorkommen erstreckt sich von Stadium A_2 bis D_o. In den Stadien vor B_1 überwiegt die "Gruppe DMAE" deutlich, jedoch nach

Tab.: 9 Anzahl der Vertex-Wellen in bestimmten Schlafstadien (zu Abb.: 16)

Vertex - Wellen

VP	DMAE												Placebo											
1			3	2	7											2	4							
2																								
3		3	6												1	11	25	2	1		1			
4			2												1	2								
5		1	2	3	12	17	2							1		1	2							
6														1										
7																1	10							
8			1	6	16	1										5	80	5						
9					1										4	4	21	16	2					
10					43	113	2									1	67	31	20	4	2			
11				4	8											2	3							
12				2	1									3		1	1							
13																								
14				2	15																			
15					42	18	9	5	1	2							49	16			2	1		
16				1	4	2	1								1	2	2	5	1					
Summe		4	14	21	149	151	14	5	1	2				5	7	32	264	75	24	4	5	1		
Stadium	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2

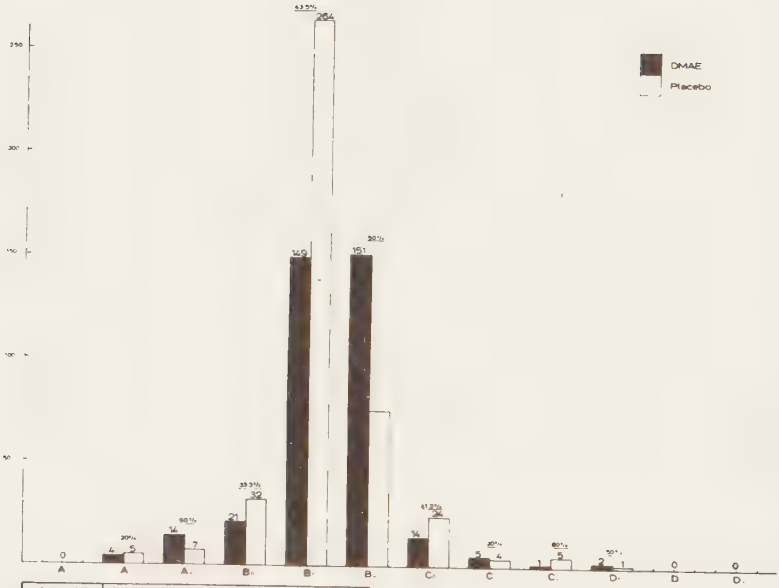


Abb. 16 Anzahl der Vertex-Wellen aller VP in bestimmten Schlafstadien und prozentualer Unterschied

Tab.: 10 Anzahl der K-Komplexe in bestimmten Schlafstadien (zu Abb.: 17)

K - Komplexe

VP	DMAE												Placebo											
1			1	2													3							
2																								
3																2	6	7	5	5	3			
4														1			2							
5		2	2	3	14	56	9									1	7	3						
6																								
7																	13	4						
8		1			3	12											19	6						
9					2										2		23	25	2					
10			1		8	11	6										26	35	55	18	8	12	10	
11		1		1	12	12										2	10							
12		1			3	1									2	3	1							
13																								
14				1																				
15					16	19	49	27	24	14						2	10	16	22	12	29	14		
16				1	20	28	9								1	1	12	45	50	15	14	2		
Summe		5	3	7	80	139	73	27	24	14				1	5	11	132	141	134	50	54	28	10	
Stadium	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2

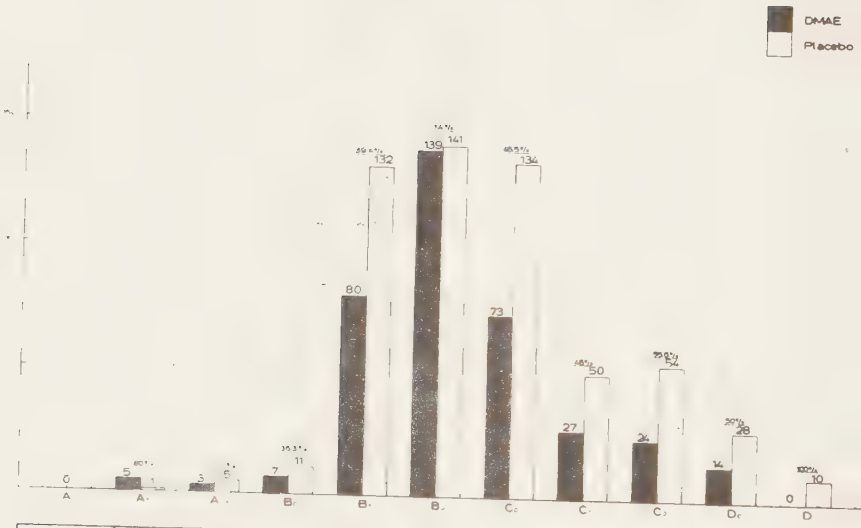


Abb. 17 Anzahl der K-Komplexe aller VP in bestimmten Schlafstadien und prozentualer Unterschied

Tab.: 11 Anzahl der Sigma-Spindeln in bestimmten Schlafstadien (zu Abb.: 18)

Sigma - Spindeln

VP	DMAE												Placebo											
1			8	9	5	1									4	12	4							
2																								
3			5	1											3	17	17	6	1					
4																3								
5		3	6	11	37	85	11									11	19	2						
6																								
7		2	17	24											1	16	46	10						
8		1	5	25	112	40										8	171	13						
9				5	6									1	12	14	29	29						
10			5	17	39	50	6								3	4	58	38	52	14	10	13	3	
11		2	22	32	31	13								2	5	15	33							
12		2	11	12	6										2	8	3							
13															1									
14	7	14	26	16	17																			
15		6			87	41	64	34	23	15	13	4				8	93	45	49	16	51	32		
16			18	29	68	30	9								12	23	19	71	63	15	10			
Summe	7	30	124	182	409	260	90	34	23	15	13	4		3	43	139	492	214	165	45	71	45	3	
Stadium	A_0	A_1	A_2	B_0	B_1	B_2	C_0	C_1	C_2	D_0	D_1	D_2	A_0	A_1	A_2	B_0	B_1	B_2	C_0	C_1	C_2	D_0	D_1	D_2

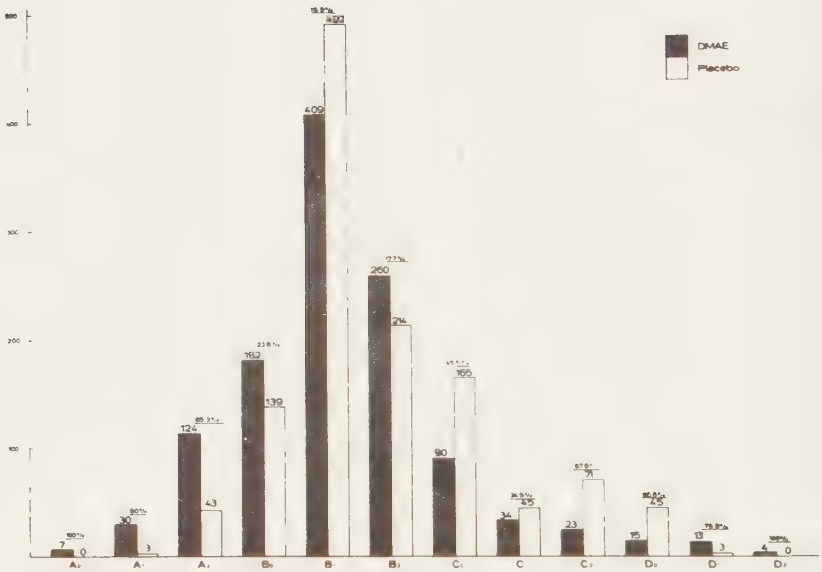


Abb. 18 Anzahl der Sigma-Spindeln aller VP in bestimmten Schlafstadien und prozentualer Unterschied

Tab.: 12 Anzahl der Rho-Wellen in bestimmten Schlafstadien (zu Abb.: 19)

Rho - Wellen

VP	DMAÄ												Placebo											
1		1	3	3	1											3								
2																								
3																3	3	2						
4																2								
5			13	12	44	73	9									2	1							
6																								
7				1											1	6	10	2						
8		1	2	11	24	40											4	2						
9					5										3	2	15	13	3					
10			2	8	13	27	4											2	2			2	1	
11			2	2	5										2	4	8							
12			5	7	3										14	29	5							
13															1									
14				3	8																			
15					3	2	5	4	3								5	2	1			2		
16															6	18	5	26	10					
Summe		2	27	47	116	142	18	4	3						27	69	56	49	16			4	1	
Stadium	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2	C 0	C 1	C 2	D 0	D 1	D 2

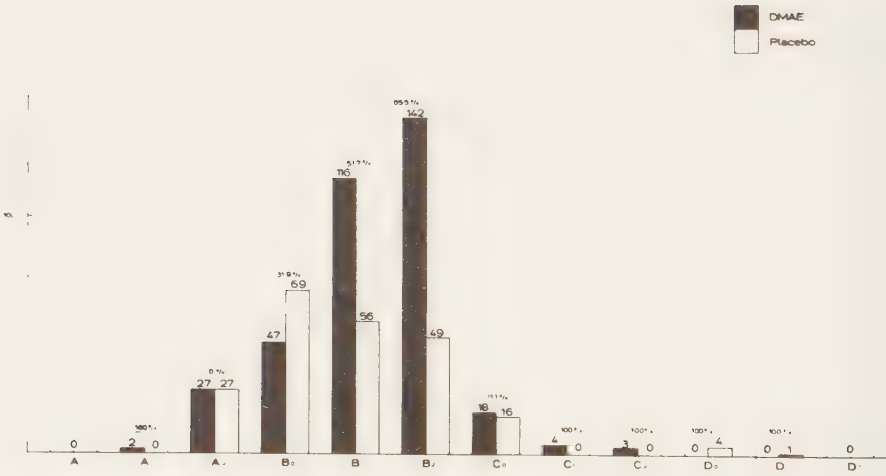


Abb. 19 Anzahl der Rho-Wellen aller VP in bestimmten Schlafstadien und prozentualer Unterschied

Theta-Wellen

VP	DMAE				Placebo				
1									
2									
3	4	5	4	1		1	2	1	1
4	3	6	1		3		2	1	
5							1	1	
6									
7							1		
8									
9		3	4	3		3	1		
10									
11			1						
12									
13									
14									
15						1		1	
16									
Summe	7	14	10	4	3	5	7	4	1
Stadium	A 0	A 1	A 2	B 0	A 0	A 1	A 2	B 0	B 1

Tab.: 13 Anzahl der Theta-Wellen in bestimmten Schlafstadien (zu Abb.: 20)

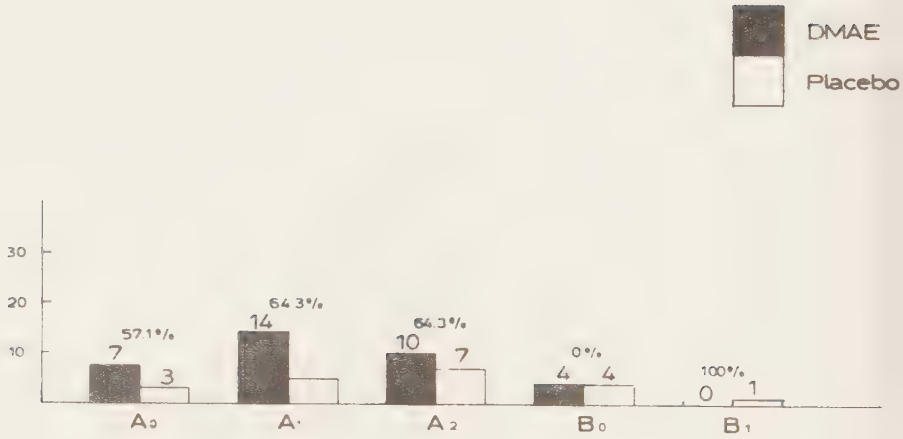


Abb. 20	Anzahl der Theta-Wellen aller VP in bestimmten Schlafstadien und prozentualer Unterschied

B_1 bis auf B_2 die "Gruppe Placebo" (bis einschließlich D_o). Eine signifikante Aussage über vermehrte Schlafneigung ist damit nicht möglich.

dd) Die Rho-Wellen (ρ) treten hauptsächlich in den Stadien B_1 und B_2 auf. In unseren Versuchen läßt sich ein relativ häufiges Vorkommen auch in den Stadien A_2, B_o und C_o erkennen mit den Maxima in B_1/ B_2. Eine Signifikanz hinsichtlich vermehrter Schlafneigung läßt sich nicht nachweisen.

ee) Die Theta-Wellen (ϑ) treten hauptsächlich in den Stadien B_o bis C_2 auf, finden sich in unseren Versuchen auch in geringem Maße in den Stadien A_o bis B_1, jedoch so wenig, daß eine Signifikanz sich nicht feststellen läßt.

2. Okulogramm

a) Rasche Augenbewegungen (RAB)

Für die RAB wie für die LAB (langsame Augenbewegungen) wurden getrennte Indexwerte aufgestellt, nämlich von 0 - 10, wobei der jeweilige Wert dem prozentualen Anteil pro 40-Sekunden-Epoche in Zehntel entspricht. Die RAB zeigen erwartungsgemäß eine Verminderung mit zunehmender Schlaftiefe, jedoch zeitlich im Verhältnis zu den Vigilanzstadien nach links geringggradig verschoben. Die "Gruppe DMAE" hat ihr mittleres Minimum zwischen der 20. und 28. Minute (16%), die "Gruppe Placebo" zwischen der 15. und 28. Minute (26%, Abb. 8 und 9). Auch hier zeigt sich deutlich, daß die "Gruppe Placebo" länger verminderte RAB hat als die "Gruppe DMAE". Ihr mittleres Minimum ist mit 0,5 (7%) gegenüber der "Gruppe DMAE" mit 0,8 (10%) niedriger. Die "Gruppe Placebo" befindet sich länger und tiefer im Schlaf als die "Gruppe DMAE". In Prozenten ausgedrückt bedeutet das: Die "Gruppe Placebo" hält ihr Minimum der RAB um 10% der Ableitungszeit länger als die "Gruppe DMAE"

und ihr mittleres Minimum ist um 3% niedriger als das der "Gruppe DMAE".
Der Index der mittleren RAB-Häufigkeit beträgt für die "Gruppe DMAE" 3,1 und für die "Gruppe Placebo" 2,3, der prozentuale Unterschied 14,6%. Dies spricht ebenfalls für die erhöhte Schlafbereitschaft der "Gruppe Placebo".

b) Langsame Augenbewegungen (LAB)

Das Kurvenbild der LAB wird bestimmt von langsamen, sinusförmigen, koordinierten, horizontalen Pendelbewegungen der Augen mit einer Dauer von mehreren Sekunden. Sie setzen dann ein, wenn die RAB abnehmen, erreichen ihre größten Werte in den Schlafstadien A_2 und B_0 und nehmen danach ab bzw. erlöschen beim Erreichen von C-Stadien. Ein Fehlen der LAB kann also einmal bedeuten: aufmerksame Wachheit, andererseits: Überschreiten des vigilanzstadiums C = 7 - 9. Danach ist mit den Maxima der LAB nur eine Beurteilung der Vigilanzstadien A_2- B_1 = 2 - 4 möglich.
Unter dieser Voraussetzung ist bei zwar gleichzeitigem Erreichen der größten Werte (zwischen der 16. und 28. Minute) doch ein deutlicher Unterschied festzustellen, und zwar in der mittleren Häufigkeit: 5,85 für die "Gruppe DMAE" und 4,89 für die "Gruppe Placebo". Die Differenz beträgt 0,96, das sind 16,5%. Die "Gruppe DMAE" hält sich somit um 16,5% mehr im Stadium A_2- B_1 = 2 - 4 auf. Unter der oben genannten Voraussetzung, daß die LAB beim Überschreiten der Stadien B_2/C verschwinden, muß man nun die vigilanzstadien beachten und stellt fest, daß um diese Zeit die "Gruppe Placebo" durchschnittlich tiefere Schlafstadien erreicht als die "Gruppe DMAE", sie sich also mehr den Stadien nähert, in denen die LAB wieder abnehmen bzw. verschwinden, als die "Gruppe DMAE".
Demnach ist das geringere Auftreten von LAB (16,5%) wiederum eine Bestätigung für die größere Schlafneigung der "Gruppe Placebo". Dies ist auch aus dem Index der mittleren LAB-Häufigkeit zu ersehen, der für die "Gruppe DMAE" 3,4 und

für die "Gruppe Placebo" 3,1 beträgt. Der Unterschied liegt bei 7,5%, d.h. unter der oben genannten Voraussetzung spricht das ebenfalls für die erhöhte Schlafbereitschaft der Gruppe Placebo".
Dieses Verhalten wird deutlich aus der Einzelverlaufskurve der Abb. 13. In der oberen Kurve sind die Maxima der LAB gut ausgeprägt und nehmen nur leicht ab, wenn der Vigilanzindex über $B_0 = 3$ hinausgeht. In der unteren Kurve kann man jedoch leicht erkennen, wie die LAB bei $B_1 = 4$ abnehmen und bei $B_2 - C_0 = 5 - 6$ völlig verschwinden.

3. EKG

Mit Absinken des Wachheitsgrades und durch die horizontale Lage bedingt, sinkt die Herzfrequenz, erreicht ihr mittleres Minimum 62,5 pro Minute zwischen der 34. und 48. Minute bei der "Gruppe DMAE" und mit 62 pro Minute zwischen der 20. und 28. Minute bei der "Gruppe Placebo" (Abb. 8 und 9). Die Differenz von 0,5 pro Minute entspricht 1%.

Aus den Mittelwertskurven (Abb. 8 und9) ist weiterhin zu erkennen, daß ab der 38. Minute bei der "Gruppe DMAE" die Werte stetig ansteigen bis zum Ende des Versuches, während sie bei der "Gruppe Placebo" tief bleiben bis zum Weckreiz nach der 48. Minute. Es zeigt sich also auch hier unter DMAE die Tendenz zu einer schnelleren Herztätigkeit als unter Placebogabe und zu einer früheren Rückkehr zum Ausgangsverhalten.
Der Index der mittleren Pulsfrequenz beträgt für die "Gruppe DMAE 60,5 pro Minute und für die "Gruppe Placebo" 60 pro Minute, der Unterschied beträgt 1%.

4. Atmung

Die Atemfrequenz nimmt ebenfalls mit Absinken des Wachheitsgrades ab. Sie erreicht ihr mittleres Minimum mit 15,1 pro Minute um die 29. Minute bei der "Gruppe DMAE",

um dann stetig bis Versuchsende anzusteigen, bei der "Gruppe Placebo" mit 14,7 pro Minute während der 33. - 49. Minute. Das mittlere Minimum der "Gruppe Placebo" ist um 2% niedriger als das der "Gruppe DMAE", wie aber aus der Kurve Abb. 8 und 9 ersichtlich, bleibt die mittlere Frequenz der "Gruppe Placebo" weiter niedriger. Dies spricht wiederum für die stärkere Schläfrigkeit der "Gruppe Placebo".
Der Index der mittleren Atemfrequenz beträgt für die "Gruppe DMAE" 15,9 und für die "Gruppe Placebo" 15,4 pro Minute, der Unterschied 3%.
Die niedrigste Atemfrequenz beträgt in beiden Versuchsanordnungen 8 pro Minute. In der "Gruppe DMAE" wird sie von der Versuchsperson 12 und in der "Gruppe Placebo" von der Versuchsperson 11 erreicht.

5. Signifikanzberechnung

Für die Berechnung der Signifikanz haben wir den Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare von Wilcoxon (41) gewählt. Der Test dient der Überprüfung, ob sich zwei Verfahren oder Behandlungen A und B unterscheiden, oder ob das eine Verfahren besser ist als das andere. Gegenüber dem Zeichentest besitzt er den Vorteil, daß nicht nur die Vorzeichen der Differenzen innerhalb der einzelnen Paare als Information verwertet werden, sondern auch die relativen Größen der Differenzen. Er besitzt somit eine größere Trennschärfe.

Methode: (41)
Bei unserer Untersuchung sind Werte für die Behandlung A und B vorhanden. Der Behandlung A entsprechen die Werte $a_1 \ldots a_n$, der Behandlung B die Werte $b_1 \ldots b_n$. Beobachtet werden n Wertepaare $(a_1 b_1) \ldots (a_n b_n)$ und ihre Differenzen $(a_1 - b_1) \ldots (a_n - b_n)$. Die Differenzen werden ohne Rücksicht auf das Vorzeichen mit Rangzahlen versehen: Die kleinste Differenz erhält die Rangzahl 1, die nächst grö-

ßere die Rangzahl 2 usw.. Sind zwei oder mehrere Differenzen von gleicher absoluter Größe, so erhalten sie die gleiche Rangzahl, die sich aus dem arithmetischen Mittel der folgenden Rangzahlen ergibt, die man verwenden müßte, wenn die Differenzen unterschiedlich wären. Nulldifferenzen fallen fort und der Umfang der Stichproben n vermindert sich um die Anzahl der Wertepaare mit Nulldifferenz.
Die Rangzahlen werden dann mit dem Vorzeichen der entsprechenden Differenz versehen und die positiven und negativen Rangzahlen getrennt addiert. Es ergeben sich eine positive Rangzahlensumme S_+ und eine negative S_-. Für kleinere Stichprobenumfänge von n = 25 können die entsprechenden Werte für die Rangsummen und damit die Signifikanzen aus dem Buch "Weber E. " (41) entnommen werden. Laut oben angegebener Literaturquelle (41) läßt sich für größere Stichprobenumfänge n = 26 zeigen, daß die Rangsumme annähernd normal verteilt ist
mit dem Mittelwert

$$m_S = \frac{n(n+1)}{4}$$

und der Streuung

$$s_S = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}} = \sqrt{\frac{(2n+1)m_S}{6}} \quad .$$

Die Zufallsvariable

$$m = \frac{S - m_S}{s_S} = \frac{4}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

ist daher angenähert normal verteilt mit dem Mittelwert 0 und der varianz 1.
Für Werte von 0 bis -3,99 für die Zufallsvariable sind in der oben erwähnten Literaturangabe (41) die Irrtumswahrscheinlichkeiten aus einer Tabelle zu entnehmen.
Dabei entspricht für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von

0,05 = 5% ein Wert für m ≈ - 1,65,
0,02 = 2% ein Wert für m ≈ - 2,06,
0,01 = 1% ein Wert für m ≈ - 2,33.

Daraus ist ersichtlich, daß bei Zunahme des absoluten Wertes für m (unter Außerachtlassung des Vorzeichens) die Irrtumswahrscheinlichkeit abnimmt, die Signifikanz folglich höher wird.
Nun haben wir für die Vigilanz, RAB,LAB, maximale Schlaftiefe, Graphoelemente und Anteile der verschiedenen Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit die Signifikanzen berechnet. Dabei wurden die Indices der verschiedenen jeweiligen mittleren Werte für jede Person, einmal unter DMAE- und zum anderen unter Placebogabe einander gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind in den Tab. 14 - 19 zu entnehmen: Keine Signifikanzen bei dieser Art der Berechnung. Dies ist bei folgender Überlegung verständlich:
Gegenübergestellt werden nur die jeweiligen Durchschnittswerte der Untersuchungsmethoden der Versuchspersonen unter DMAE- bzw. Placebo-Verabreichung. Die Grundgesamtheit beträgt somit nur 16. Bei der Gegenüberstellung bewirkt bereits das andersartige als erwartete Verhalten einer einzigen Versuchsperson mehr als 5% Irrtumswahrscheinlichkeit und ist damit außerhalb der Signifikanzgrenze. Bei der Berechnung mit dem Test nach Wilcoxon ist die Trennschärfe wesentlich höher, jedoch ist auch hier die Signifikanzgrenze von 5% schnell überschritten. Im übrigen ist die Gegenüberstellung der arithmetischen Mittel der jeweiligen Untersuchungsergebnisse unter DMAE- bzw. Placebogabe zu ungenau, denn sie erlaubt keinerlei Rückschlüsse auf das Verhalten der Versuchspersonen zu bestimmten Zeiten. Deshalb wurden als nächstes die Signifikanzen aus der Gegenüberstellung der arithmetischen Mittel der Versuchswerte zu bestimmten Zeiten unter DMAE- bzw. Placebo-Injektion berechnet. Dadurch werden unter Zugrundelegung der 40-Sekunden-Epochen 90 Werte verglichen. Hier ist einmal die Anzahl der Grundgesamtheit we-

sentlich höher und erlaubt damit eine bessere Aussagekraft, zum anderen wird das Verhalten der Versuchsgruppe unter DMAE über die gesamte Ableitungszeit mit dem der Versuchsgruppe unter Placebogabe verglichen. Die Ergebnisse sind den Tab. 20 - 24 zu entnehmen: Deutliche Signifikanz mit Ausnahme der LAB. (Bei den LAB ist keine Signifikanz zu erwarten, was aus dem auf Seite 43 Gesagten hervorgeht.)

Tab.: 14 Signifikanzberechnung für die Vigilanzen unter Gegenüberstellung der mittleren Vigilanz-Indices der 16 VP unter DMAE bzw. unter Placebo

VP	DMAE	Placebo	Differenz	Rangzahl
1	1,30	0,96	-0,34	-7
2	0,31	0,13	-0,18	-4
3	0,34	3,13	2,19	16
4	0,51	0,57	0,06	1
5	2,86	0,93	-1,93	-14
6	0,72	0,45	-0,27	-5
7	1,04	1,77	0,73	10
8	2,90	3,45	0,55	9
9	0,78	2,14	1,36	13
10	3,00	4,94	1,94	15
11	2,48	2,10	-0,38	-8
12	0,83	0,96	0,13	3
13	0,03	0,33	0,30	6
14	1,17	0,42	-0,75	-11
15	5,17	5,25	0,08	2
16	2,88	4,17	1,29	12

$\alpha = 0{,}05$ $n = 16$ $S- = 49$ $S+ = 87$

Kritischer Wert [S-] für $\alpha = 0{,}05 = 30$
für $\alpha = 0{,}02 = 24$
für $\alpha = 0{,}01 = 20$

Keine Signifikanz

Tab.: 15 Signifikanzberechnung für die RAB unter Gegenüberstellung der mittleren RAB-Indices der 16 VP unter DMAE bzw. Placebo

VP	Placebo	DMAE	Differenz	Rangzahl
1	3,96	1,86	- 2,10	- 10
2	8,91	6,04	- 2,87	- 12
3	1,56	6,87	5,31	14
4	2,95	4,65	1,70	9
5	4,24	1,20	- 3,04	- 13
6	2,73	4,08	1,35	6
7	1,38	1,68	0,30	1
8	0,14	0,52	0,38	3
9	1,57	4,15	2,58	11
10	0,31	1,53	1,22	5
11	1,70	0,90	- 0,80	- 4
12	2,65	4,31	1,66	8
13	1,57	9,46	7,89	15
14	2,87	1,48	- 1,39	- 7
15	—	—	—	—
16	0,56	0,93	0,37	2

$\alpha = 0{,}05 \quad n = 15 \quad S_+ = 74 \quad S_- = 46$

- Kritischer Wert $[S_-]$ für $\alpha = 0{,}05 \mathrel{\hat{=}} 25$

- Keine Signifikanz

Tab.: 16 Signifikanzberechnung für die LAB unter Gegenüberstellung der mittleren LAB-Indices der 16 VP unter DMAE bzw. Placebo

VP	Placebo	DMAE	Differenz	Rangzahl
1	3,45	6,61	3,16	13
2	0,31	2,12	1,81	11
3	1,27	2,34	1,07	3
4	2,74	1,64	-1,10	-4
5	1,73	3,25	1,52	8
6	2,20	0,93	-1,27	-5
7	5,53	4,05	-1,48	-7
8	2,11	2,92	0,81	2
9	6,96	3,02	-3,94	-15
10	1,92	5,16	3,24	14
11	5,62	5,68	0,06	1
12	6,60	4,83	-1,77	-10
13	1,88	0,21	1,67	-9
14	1,91	4,13	2,22	12
15	—	—	—	—
16	3,55	4,93	1,38	6

$\alpha = 0{,}05$ $n = 12$ $S_+ = 53$ $S_- = 25$

Kritischer Wert $[S_-]$ für $\alpha = 0{,}05 \triangleq 14$

Keine Signifikanz

Tab.: 17 Signifikanzberechnung für die maximalen Schlaftiefen der 16 VP unter DMAE bzw. Placebo

VP	Placebo	DMAE	Differenz	Rangzahl
1	4	4	0	—
2	2	3	-1	-4
3	9	3	6	12
4	3	2	1	4
5	5	6	-1	-4
6	2	2	0	—
7	5	3	2	9
8	5	5	0	—
9	6	5	1	4
10	10	6	4	11
11	4	5	1	-4
12	4	4	0	—
13	3	2	1	4
14	3	4	-1	-4
15	8	10	-2	-9
16	8	6	2	9

$\alpha = 0{,}05$ $n = 12$ $S_- = 25$ $S_+ = 53$

Kritischer Wert $[S_-]$ für $\alpha = 0{,}05$ $\hat{=}$ 14

Keine Signifikanz

Tab.: 18 Signifikanzberechnung für die Graphoelemente der 16 VP unter DMAE bzw. Placebo

VP	Placebo	DMAE	Differenz	Rangzahl
1	32	47	-15	- 5
2	0	0	—	—
3	126	30	96	10
4	17	12	5	3
5	52	427	-375	-15
6	1	0	1	1
7	121	44	77	9
8	313	301	12	4
9	224	30	194	13
10	491	364	127	12
11	86	148	-62	- 8
12	72	55	17	6
13	2	0	2	2
14	0	111	-109	-11
15	479	530	- 51	- 7
16	429	221	208	14

$\alpha = 0{,}05 \quad n = 15 \quad S_+ = 74 \quad S_- = 46$

Kritischer Wert $[S_-]$ für $\alpha = 0{,}05 \mathrel{\hat{=}} 25$

Keine Signifikanz

Tab.: 19 Signifikanzberechnung für die Anzahl der Vigilanzen als 40-Sek-Epochen von 1440 zu erreichenden unter DMAE bzw. Placebo

Vigilanz	Placebo	DMAE	Differenz	Rangzahl
A 0	525	538	- 13	- 6
A 1	295	315	- 20	- 8
A 2	139	217	- 78	- 12
B 0	107	104	3	3
B 1	178	132	46	11
B 2	72	83	- 11	- 5
C 0	54	24	30	10
C 1	16	8	8	4
C 2	30	7	23	9
D 0	21	6	15	7
D 1	3	5	- 2	- 2
D 2	0	1	- 1	- 1
Summe	1440	1440		

$\alpha = 0{,}05$ $n = 12$ $S_+ = 44$ $S_- = 34$

Kritischer Wert $[S_-]$ für $\alpha = 0{,}05$ $\hat{=}$ 14

Keine Signifikanz

Tab.: 20 Signifikanzberechnung für die Vigilanzen unter Gegenüberstellung des Vigilanz-Mittels der 16 VP über die gesamte Ableitungszeit unter DMAE bzw. Placebo

SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ
1	5	3	-2	-12	16	18	24	6	45,5	31	20	22	2	12	46	40	43	3	22	61	34	40	6	45,5	76	33	41	8	61
2	5	7	2	12	17	2	4	2	12	32	22	23	1	3,5	47	38	43	5	38	62	34	44	10	67	77	37	41	4	31,5
3	7	7	0	—	18	3	3	0	—	33	19	26	7	55,5	48	41	43	2	12	63	32	38	6	45,5	78	34	41	7	55,5
4	11	7	-4	-31,5	19	5	5	0	—	34	26	26	0	—	49	42	46	4	31,5	64	31	46	15	78	79	35	43	8	61
5	11	12	1	3,5	20	6	5	-1	-3,5	35	28	30	2	12	50	41	45	4	31,5	65	33	48	15	78	80	34	41	7	55,5
6	15	13	-2	-12	21	3	6	3	22	36	26	30	4	31,5	51	40	47	7	55,5	66	33	40	7	55,5	81	35	42	7	55,5
7	15	15	0	—	22	3	7	4	31,5	37	33	36	3	22	52	38	47	9	64	67	37	43	6	45,5	82	34	38	4	31,5
8	18	21	3	22	23	6	10	4	31.5	38	29	33	4	31,5	53	38	49	11	70	68	36	46	10	67	83	31	43	12	72,5
9	16	19	3	22	24	7	11	4	31,5	39	32	35	3	22	54	37	46	9	64	69	34	44	10	67	84	33	46	13	74,5
10	19	19	0	—	25	10	10	0	—	40	31	32	1	3,5	55	37	52	15	78	70	32	41	9	64	85	33	45	12	72,5
11	20	23	3	22	26	10	15	5	38	41	34	34	0	—	56	41	52	11	70	71	37	43	6	45,5	86	33	47	14	76
12	22	24	2	12	27	13	17	4	31,5	42	34	41	7	55,5	57	38	54	6	42,5	72	43	44	1	3,5	87	33	46	13	74,5
13	21	27	6	45,5	28	13	16	3	22	43	37	39	2	12	58	38	55	17	80	73	41	47	6	45,5	88	34	42	8	61
14	22	27	5	38	29	16	18	2	12	44	34	41	7	55,5	59	42	41	-1	-3,5	74	37	43	6	45,5	89	15	26	11	70
15	22	28	6	45,5	30	18	22	4	31,5	45	37	43	6	45,5	60	41	41	0	—	75	35	47	12	72,5	90	1	4	3	22

Zu Tab 20 Signifikanzberechnung

$\alpha = 0{,}01 \quad n = 81 \quad S_+ = 3254{,}5 \quad S_- = 62{,}5$

$$m = \frac{S_- - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

$$= \frac{62{,}5 - \frac{81 \cdot 82}{4}}{\sqrt{\frac{81 \cdot 82 \cdot 163}{24}}} = -7{,}5$$

Signifikant

Tab.: 21 Signifikanzberechnung für die RAB unter Gegenüberstellung des RAB-Mittels der 16 VP über die gesamte Ableitungszeit unter DMAE bzw. Placebo

SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ
1	122	115	7	35,5	16	62	35	27	87	31	50	30	20	78	46	13	10	3	18,5	61	32	34	-2	-11,5	76	27	21	6	30
2	109	113	-4	-25	17	111	81	30	87,5	32	49	27	22	81	47	13	16	-3	-18,5	62	22	28	-6	-30	77	28	19	9	49
3	100	91	9	49	18	98	79	19	75,5	33	51	37	14	65	48	19	20	-1	-4,5	63	26	27	-1	-4,5	78	33	18	15	68,5
4	87	80	7	35,5	19	100	89	11	56,5	34	45	33	12	60	49	12	23	-2	-11,5	64	25	31	-6	-30	79	24	16	8	42,5
5	63	64	-1	-4,5	20	98	95	3	18,5	35	33	25	8	42,5	50	21	18	3	18,5	65	33	36	-3	-18,5	80	24	20	4	25
6	74	74	–		21	110	108	2	11,5	36	33	35	-2	-11,5	51	19	18	1	4,5	66	33	20	13	62,5	81	27	18	9	49
7	72	59	13	62,5	22	115	85	30	87,5	37	41	20	21	80	52	30	19	11	56,5	67	32	25	7	35,5	82	35	26	9	49
8	59	52	7	35,5	23	91	81	10	53	38	33	25	8	42,5	53	30	16	14	65	68	37	18	19	75,5	83	26	24	2	11,5
9	62	54	8	42,5	24	83	65	18	73,5	39	39	14	25	85	54	20	17	3	18,5	69	42	22	20	78	84	34	28	6	30
10	54	53	1	4,5	25	77	66	11	56,5	40	39	14	25	85	55	20	14	6	30	70	37	25	12	60	85	45	30	15	68,5
11	60	40	20	78	26	64	49	15	68,5	41	21	17	4	25	56	12	10	2	11,5	71	33	30	3	18,5	86	34	27	7	35,5
12	54	44	10	53	27	72	48	24	82,5	42	23	20	3	18,5	57	14	13	1	4,5	72	24	17	17	72	87	33	19	14	65
13	57	45	12	60	28	59	55	4	25	43	15	23	-8	-42,5	58	18	8	10	53	73	39	38	1	4,5	88	42	31	11	56,5
14	61	37	24	82,5	29	63	45	18	73,5	44	24	16	8	42,5	59	24	20	4	25	74	35	28	8	42,5	89	68	84	-16	-71
15	50	35	15	68,5	30	62	37	25	85	45	16	17	-1	-4,5	60	30	23	7	35,5	75	37	29	8	42,5	90	90	81	9	49

[illegible] 21 [illegible]gnifikanzberechnung

α [illegible] $n = 8$ [illegible] 3[illegible] [illegible] 288

$$m = \frac{S_{[illegible]} \quad \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

$$\frac{288 \quad \frac{8 \cdot [illegible]}{[illegible]}}{\sqrt{\frac{8 \cdot [illegible] \cdot 18[illegible]}{24}}} \quad [illegible]$$

Signifikant

Tab.: 22 Signifikanzberechnung für die LAB unter Gegenüberstellung des LAB-Mittels der 16 VP über die gesamte Ableitungszeit unter DMAE bzw. Placebo

SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ
1	20	23	-3	-7,5	16	56	51	5	15	31	51	56	-5	-15	46	86	77	9	32	61	54	40	14	48,5	76	65	44	21	69
2	22	33	-11	-39	17	8	36	-24	-72,5	32	55	60	-5	-15	47	78	78	—	—	62	71	42	29	79,5	77	54	59	-5	-15
3	29	29	—	—	18	7	39	-32	-83	33	52	58	-6	-20	48	67	69	-2	-3	63	74	35	39	85	78	39	68	-29	-79,5
4	31	39	-8	-28,5	19	16	36	-20	-66,5	34	76	60	16	56	49	75	60	15	52,5	64	69	39	30	81,5	79	45	57	-12	-43,5
5	41	56	-15	-52,5	20	8	33	-25	-75,5	35	74	55	19	63,5	50	76	66	12	43,5	65	72	34	38	84	80	36	57	-21	-69
6	57	41	16	56	21	9	34	-25	-75,5	36	67	48	19	63,5	51	73	64	9	32	66	65	35	30	81,5	81	61	54	7	24,5
7	45	53	-8	-28,5	22	9	37	-28	-77,5	37	60	58	2	3	52	73	62	11	39	67	63	57	6	20	82	64	53	11	39
8	58	56	2	3	23	18	37	-19	-63,5	38	71	50	21	69	53	61	72	-11	-39	68	51	51	—	—	83	65	40	25	75,5
9	58	48	10	35	24	16	44	-28	-77,5	39	66	62	4	11	54	78	70	8	28,5	69	51	42	9	32	84	61	47	14	48,5
10	55	45	10	35	25	34	38	-4	-11	40	61	66	-5	-15	55	54	77	-23	-71	70	54	48	6	20	85	39	37	2	3
11	39	56	-17	-59	26	48	66	-18	-61	41	82	62	20	66,5	56	70	64	6	20	71	50	36	14	48,5	86	50	35	15	52,5
12	54	54	—	—	27	38	55	-17	-59	42	76	63	13	46	57	73	66	7	24,5	72	62	55	7	24,5	87	37	51	-14	-48,5
13	49	46	3	7,5	28	39	50	-11	-39	43	88	64	24	72,5	58	63	67	-4	-11	73	41	57	-16	-56	88	50	48	2	3
14	47	54	-7	-24,5	29	50	56	-6	-20	44	74	64	10	35	59	59	40	19	63,5	74	44	44	—	—	89	27	24	3	7,5
15	57	49	8	28,5	30	36	51	-15	-52,5	45	81	69	12	43,5	60	58	41	17	59	75	42	39	3	7,5	90	16	28	-12	-43,5

Zu Tab. 22 Signifikanzberechnung

[illegible]

$$m = \frac{[illegible]}{\sqrt{[illegible]}}$$

$$= \frac{1715.5 \quad \frac{85 \quad 86}{4}}{\sqrt{\frac{85 \quad 85 \quad [illegible]}{24}}} = 0.48$$

Keine Signifikanz

Tab.: 23 Signifikanzberechnung für die Pulsfrequenz unter Gegenüberstellung des Puls-Mittels der 16 VP über die gesamte Ableitungszeit unter DMAE bzw. Placebo

SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ
1	6787	6843	-56	-18,5	16	6731	6618	113	38,5	31	6356	6281	75	27	46	6337	6318	19	6,5
2	6862	6843	19	6,5	17	6767	6693	74	24	32	6487	6337	150	45,5	47	6300	6412	-112	-35,5
3	6750	6843	-93	-32	18	6712	6693	19	6,5	33	6356	6300	56	18,5	48	6281	6487	-206	-53
4	6806	6680	126	41	19	6712	6637	75	27	34	6468	6262	206	53	49	6256	6375	-119	-40
5	6768	6600	168	49	20	6731	6618	113	38,5	35	6375	6281	94	34,5	50	6393	6356	37	11,5
6	6806	6656	150	45,5	21	6562	6600	-38	-14,5	36	6375	6300	75	27	51	6375	6318	57	22,5
7	6600	6618	-18	-2,5	22	6581	6525	56	18,5	37	6450	6300	150	45,5	52	6393	6337	56	18,5
8	6731	6600	131	42,5	23	6600	6562	38	14,5	38	6356	6225	131	42,5	53	6356	6393	-37	-11,5
9	6740	6656	84	30	24	6543	6506	37	11,5	39	6318	6375	-57	-22,5	54	6487	6375	12	1
10	6820	6562	258	57	25	6581	6506	75	27	40	6375	6356	19	6,5	55	6412	6412	—	—
11	6637	6600	37	11,5	26	6543	6450	93	32	41	6487	6543	-56	-18,5	56	6487	6375	112	35,5
12	6800	6600	200	51	27	6656	6431	225	55	42	6393	6393	—	—	57	6543	6300	243	56
13	6760	6600	160	48	28	6468	6487	-19	-6,5	43	6375	6468	-93	-30	58	6637	6281	356	58
14	6731	6543	188	50	29	6450	6468	-18	-2,5	44	6412	6337	75	27	59	6431	6375	56	18,5
15	6731	6525	206	53	30	6506	6412	94	34,5	45	6243	6393	-150	-45,5	60	6787	6768	19	6,5

Zu Tab. 23 Signifikanzberechnung

$\alpha = 0{,}01 \qquad n = 58 \qquad S_+ = 1381 \qquad S_- = 330$

$$m = \frac{S_- - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

$$= \frac{330 - \frac{58 \cdot 59}{4}}{\sqrt{\frac{58 \cdot 59 \cdot 117}{24}}} = -4$$

Signifikant

Tab.: 24 Signifikanzberechnung für die Atemfrequenz unter Gegenüberstellung des Atem-Mittels der 16 VP über die gesamte Ableitungszeit unter DMAE bzw. Placebo

SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ	SE	DMAE	Plac	Diff	RZ
1	162	155	7	42,5	16	158	154	4	24,5	31	158	154	4	24,5	46	156	151	5	29,5
2	163	157	6	36	17	158	156	2	10	32	161	155	5	35	47	156	150	6	36
3	158	159	-1	-3	18	160	156	4	24,5	33	157	154	3	18,5	48	156	153	3	18,5
4	161	160	1	3	19	167	158	9	50,5	34	154	157	-3	-18,5	49	156	153	3	18,5
5	160	153	7	42,5	20	166	157	9	50,5	35	155	150	5	29,5	50	158	150	8	47
6	158	156	2	10	21	164	157	7	42,5	36	153	158	-5	-29,5	51	155	155	—	—
7	156	155	1	3	22	162	156	6	36	37	157	155	2	10	52	157	153	4	24,5
8	158	156	2	10	23	167	154	13	57	38	161	150	11	55,5	53	159	151	8	47
9	160	159	1	3	24	164	161	3	18,5	39	155	150	5	29,5	54	157	155	2	10
10	160	157	3	18,5	25	164	156	8	47	40	151	156	-5	-29,5	55	156	151	5	29,5
11	160	151	9	50,5	26	160	153	7	42,5	41	156	153	3	18,5	56	155	155	—	—
12	170	156	14	58	27	161	158	3	18,5	42	157	150	7	42,5	57	152	153	-1	-3
13	167	158	9	50,5	28	157	159	-2	-10	43	158	152	6	36	58	159	149	10	53,5
14	166	164	2	10	29	160	158	2	10	44	159	148	11	55,5	59	153	147	6	36
15	156	150	6	36	30	162	158	4	24,5	45	158	148	10	53,5	60	156	149	7	42,5

Zu Tab 24 Signifikanzberechnung

$\alpha = 0{,}01$ $n = 58$ $S_+ = 1287{,}5$ $S = 93{,}5$

$$m = \frac{S - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

$$= \frac{93{,}5 - \frac{58 \cdot 59}{4}}{\sqrt{\frac{58 \cdot 59 \cdot 117}{24}}} = \sim -5{,}9$$

Signifikant

Teil IV: D i s k u s s i o n

Die eingangs gestellte Frage, ob es möglich ist, die Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels durch Barbiturate mit DMAE schneller zu normalisieren und an Hand von elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden zu objektivieren, ist zu bejahen.
Der Unterschied des Durchschnitts der einzelnen Meßgrößen ist nicht groß, jedoch trotzdem signifikant. Bedenkt man, daß bei unseren Versuchen nur eine intravenöse Applikation von 200 mg DMAE erfolgte, in den Versuchen von Kugler und Dönicke (8) 1000 mg bzw. 500 mg Centrophenoxin i.v. injiziert wurden, so sind die Ergebnisse doch eindeutig.
Im übrigen muß darauf hingewiesen werden, daß wir in unseren Versuchen DMAE allein verwendet haben. Mit einem Zusatz von Präcursor-Substanzen Methionin, ATP und Vitamin B_{12}, wie sie in einigen Handelspräparaten zur Kombination benutzt werden (z.B. DIMAESTAD ^{R}-Ampullen; 4,9,17,32), wären die Unterschiede vielleicht erheblicher.
Unsere Versuchsergebnisse sind somit eine Bestätigung der im Teil I, 2 von den dort genannten Verfassern gemachten Beobachtungen (11,20,7,9,26,4,7,13,21,6,19,11,18,22). Sie widersprechen den tierexperimentellen Ergebnissen von französischen Autoren, bei denen die Amobarbitalwirkung unter DMAE verzögert war. Als wirksame Substanz des Centrophenoxin wurde von ihnen der Säureanteil angegeben (38).
Interessant wäre eine Versuchsanordnung ähnlich der unsrigen, jedoch mit Präcursor-Substanzen. Ein dahingehender Vergleich ist schon von Krogh und Hammer (17) unternommen worden. Hillebrandt (9) kam bei der Beurteilung der therapeutischen Wirkung dieser Kombination zu dem Ergebnis, daß DMAE allein weniger Einfluß auf den Hirnstoffwechsel hat.

Es liegt in der Natur der Untersuchung, daß bei den EEG-Ableitungen zunächst in den ersten Minuten von gleichen Stadien der Wachheit ausgegangen wird und abgesehen von

sehr rasch anflutenden, stark wirksamen intravenösen Narkotika die ersten Minuten keine oder nur wenig signifikante Unterschiede zeigen können. Das gleiche gilt für die letzten Minuten der Ableitungen bei oft durch Umweltreize erzwungener Rückkehr zum Ausgangsverhalten. Daher könnte durch den Ausschluß dieser Anfangs- und End-Strecken der EEG-Kurven und mit zunehmender Einengung auf die Strecken der Ableitung mit den größten Unterschieden auch die Signifikanzen höher werden, so lange durch diese Beschränkung nicht die Anzahl der Meßwerte so stark reduziert wird, daß ein ungünstiges Mißverhältnis zwischen der Zahl der Meßwerte und den Unterschieden bei den einzelnen Gruppen entsteht.

Praktisch bewährt hat sich bei manchen Untersuchungen dieser Art die Auswahl bestimmter Dekaden, d.h. mehrere Zeitspannen von je 10 Minuten. Es war aber nicht nötig, dieses Verfahren hier anzuwenden, da bereits die Vergleiche der Mittelwerte aus der Gesamtableitungsdauer signifikante Unterschiede zeigten.

Teil V: Zusammenfassung

An 16 gesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß von 200 mg DMAE-Injektionen auf die hypnotische Wirkung von 200 mg Amobarbital per os an Hand von elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden (EEG,EOG,EKG,Atmung) objektiviert. Zum Vergleich wurde die Amobarbitalwirkung allein untersucht, indem der Versuchsperson eine gleiche Menge Placebo (physiologische NaCl-Lösung) im gleichen zeitlichen Abstand anstelle der Wirksubstanz injiziert wurde. Die Untersuchungen waren als doppelter Blindversuch vorgenommen worden.

Ergebnisse:

1. Signifikante Unterschiede:

   Die beiden Untersuchungsgruppen unterscheiden sich signifikant in den Mittelwertskurven von Vigilanz, raschen Augenbewegungen, EKG und Atmung, wobei die "Gruppe DMAE" gegenüber der "Gruppe Placebo" weniger Vigilanzschwankungen zeigt, DMAE also den sedierenden Effekt von Amobarbital verringert.

2. Nicht signifikante Unterschiede:

   Unterschiede bei den Untersuchungen von maximaler Schlaftiefe, Anteilen der Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit und Graphoelementen deuten ebenfalls auf einen Vigilanz steigernden Effekt des DMAE hin, eine Signifikanz läßt sich jedoch nicht nachweisen.

3. LAB:

   Auf Grund der Eigentümlichkeit der LAB im Auftreten und Verschwinden in bestimmten Vigilanzstadien (s.S. 43) läßt sich zwar keine Signifikanz berechnen,ihr unterschiedliches Verhalten bei den verglichenen Gruppen weist jedoch ebenfalls auf einen die Wirkung des Amo-

barbital verringernden Effekt hin.

4. An Hand von signifikanten Unterschieden der in dieser Arbeit untersuchten Meßgrößen kann gesagt werden: DMAE verkürzt die Dauer der Wirkung des Amobarbital und verringert die Stärke der Wirkung des Amobarbital.
   In Analogie zu anderen Untersuchungen dieser Art gewinnt die Annahme eine wichtige Stütze, daß DMAE auch den Eintritt spontaner Vigilanzschwankungen hemmt und unter gewissen Bedingungen leistungsverbessernd oder nootrop wirken kann.

Teil VI: Literaturverzeichnis

1. Auterhoff, H. — Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1971

2. Baust, W. — Ermüdung, Schlaf, Traum Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1970

3. Bürger-Prinz, H. — Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen, Enke, Stuttgart 1967

4. Danielczyk, W. Weiler, G. — Adrenalinbelastung und EEG unter Gabe eines Azetylcholinpräcursors Die Medizinische Welt 43 (1967), 2575

5. Dirscherl, Th. Kugler, J. Pösl, Th. — Elektroenzephalograph. Untersuchungen einer neuen Methaqualon-Kombination, Medizinische Klinik 65 (1970), 35 1538-1542

6. Fischgold, H. Dreyfus-Brisac, C. — Das Elektroenzephalogramm Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968

7. Goldstein, L. — Electroencephalographic analysis of the effect of 2-dimethylamino-ethanol, choline and atropine on the rabbit brain Journal of pharmacology and experimantal therapeutics 128/4 (1960), 392

8. Hartel, E.
Kugler, J.
Doenicke, A.
Der Verlauf der Thiopentalnarkosen mit Centrophenoxin
Arzneimittelforschung 23 (1973), 82-88

9. Hillebrandt, K.
Eine neue therapeutische Möglichkeit zur vegetativen Umstimmung
Therapie der Gegenwart 103/12 (1964), 1547

10. Hoffmeister, F.
Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf
Deutsche Med. Wochenschrift 93 (1968), 85

11. Irrgang, K.
Zur Pharmakologie von 5-Äthyl-5-(3-hydroxyisoamyl)-barbitursäure, einem Stoffwechselprodukt der 5-Äthyl-5-isoamyl-barbitursäure
Arzneimittelforschung 15 (1965), 688

12. Irrgang, K.
Über Psychopharmaka
Pharm. Zeitung 14 (1968), 481

13. Jovanovic, U.I.
Der Schlaf, neurophysiologische Aspekte
Joh.Ambr.Barth Verl. München 1969

14. Kastner, H.
Die Behandlung der veg. Entgleisung unter bes. Berücksichtigung des generalisierten O_2-Mangelsyndroms
Die Therapiewoche 17/15 (1967),497

15. Kirchhoff, H.W. — Über die Behandlung mit Dimaestad in der internen Fachpraxis Wehrmedizin und Wehrpharmazie 1/2 (1971), 18

15a) Kleinle, J. — Versuche über zentrale Exzitantien und Analeptika Dissertationsarbeit Eberhard-Karls-Universität Tübingen

16. Krause, B. — Zur Behandlung neuroveg. Symptome des HWS-Syndroms mit Dimaestad Therapie der Gegenwart 111 (1972),61

17. Krogh, G.F.v. Hammer, O. — Ist im klinischen Versuch eine Verbesserung des DMAE-Effektes durch Zusatzsubstanzen nachweisbar? Ärztliche Forschung 18/9 (1964),498

18. Kugler, J. — Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis Georg-Thieme-Verlag , Stuttgart 1966

19. Kugler, J. — Schlaf-Wach-Rhythmik Schriftenreihe der Bayer. Landesapothekenkammer 3 (1972), 3-14

20. Kugler, J. — K-Komplexe EEG/EMG 4 (1973), 34-36

21. Kugler, J. Laub, M. — Langsame Augenbewegungen bei Vigilanzschwankungen EEG/EMG 2 (1971), 150

22. Kugler, J. Laub, M. — Lambda-waves in sleep Ref. EEG Klin.Neurophysiol. 32 (1972),332-333

23. Kugler, J.
Laub, M.
Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf
In "the nature of sleep", herausg. v. Jovanovic, J.,G.Fischer verl. 1973,31-35

24. Kuschinsky, G.
Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
6. Auflage, Georg-Thieme-Verlag 1974

25. Lemere, F.
Lasater, J.
Deanol an new cerebral stimulant for the treatment of neurasthenia and mild depression: a preliminary report
American Journal of Psych. 114 (1958), 655

26. Loomis, A.L.
Harvey, E.N.
Hobart, G.A.
Cerebral states during sleep, studies by brain potentials
J. Experim. Psychol.28 (1937),2

27. Moriarty, J.D.
Mebane, J.C.
Clinical uses of deanol: a new type of psychotropic drug
American Journal of Psychiatry 115 (1959), 941

28. Nickel,J.
Breyer, U.
Claver, B.
Quadbeck,G.
Zur Wirkung von Aminoäthanol-Derivaten auf das ZNS
Arzneimittel-Forschung 13 (1963), 881

29. Oettinger, L.
The use of deanol in the treatment of disorders of behavier in children
Journal of Pediatrics 153 (1958), 671

30. Pfeiffer, Carl C.
Jenney, E.H.
Gallagher, W.
Stimulent effect of 2-dimethyl-aminoethanol - possible precursor of brain acethyl-choline
Science 126 (1957), 610

31. Pfeiffer, Carl C.
Deanol: a biochemical stimulant
The Modern Hospital 11 (1958),120

32. Pröbsting, E.
Behandlung vegetativ gestörter Kinder mit Dimaestad
Münchn. Med. Wochenschrift 111/50 (1969), 2613

33. Rett, A.
Frühmann, E.
Feichtinger, P.
Haub, G.
Möglichkeiten und Grenzen der Leistungssteigerung bei entwicklungsgestörten Kindern
Therapie-Woche 19/26 (1969),1172

34. Roth, B.
The clinical and theoretical importance of EEG rhythmus corresponding to states of lowered vigilance
EEG Clin. Neurophysiol. 13 (1961), 395-399

34a) Salzer, M.
Einfluß des Dimethylaminoäthanols auf die hypnotische Wirkung des Amobarbital
(Untersuchungen mit psychodiag. Testmethoden)
Dissertationsarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München 1973

35. Solfrank, G.H.
Spontane Vigilanzschwankungen im EEG des Menschen bei Tage
Dissertationsarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München 1971

36. Stadachemie — Kurzinformation zu Dimaestad Neurotropicum Dimaestad

37. Taub, S.J. — The value of double-blind studies in the evaluation of drugs
The eye-ear-nose and throat-monthly 45 (1966), 88

38. Thuillier, J.
Rumpf, P.
Thuilliers, G. — Dérivés des acides régulateurs de croissance des végétaux
I-Propriétés pharmacologiques de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxy-acétique (235 ANP)
Société de Biologie 153/12 (1959), 1759

39. Tobias, M. — The disturbed child - a concept
Usefulness of deanol in management
American Prod. Digest.Treat 10 (1959), 1759

40. Toll, N. — Deaner an adjunct for treatment of schizoid and schizophrenic patients
American Journal of Psychiatry 115 (1958), 366

41. Weber, E. — Grundriß der biologischen Statistik
Verlag Gustav Fischer, Jena 1967

Lebenslauf

Am 26. März 1944 wurde ich, Friedrich Reinhold Osthoff, als zweites Kind des Veterinärdirektors Dr. Friedrich Karl Osthoff und seiner Ehefrau Gertrud Katharina, geb. Keßler, in Landau/Rheinpfalz geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule an der Haldenbergerstr. in München. 1954 trat ich in das Humanistische Gymnasium Windsbach/Mfr. mit Internat ein, von wo ich 1956 an das Humanistische Gymnasium am Schererplatz in München-Pasing überwechselte. 1961 trat ich in das Ludwigs-Gymnasium München über, an dem ich im Juni 1965 das Abitur ablegte.

Von 1965 bis 1967 leistete ich meinen Wehrdienst ab und begann mit dem Wintersemester 1967/68 mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, an der ich mich am 10.9.1968 der naturwissenschaftlichen Vorprüfung und am 17.3.1970 der ärztlichen Vorprüfung mit Erfolg unterzog.

Die folgenden 6 klinischen Semester studierte ich an der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München, an der ich am 16.7.1973 das medizinische Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 1.10.73 bis 30. 9. 74 im Kreiskrankenhaus Marktredwitz ab. Am 1.10.74 erhielt ich meine Approbation.

Derzeit befinde ich mich im zweiten Jahr als Assistenzarzt auf dem Gebiet der Chirurgie im Kreiskrankenhaus Marktredwitz.